PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2017/055983	10.10.2017	10.10.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00

Applicant
ANDREWS, STEVEN W

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	see form PCT/ISA/210	Beyss-Kahana, Ellen Telephone No. +49 30 25901-0

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-146
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-146
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-146
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claims 33-64, 103-146 and claims 90, 91, 93-102 as far as the in vivo method is concerned and claims 44, 45(invasive method) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Reference is made to the following document:

D1 US 2012/277247 A1 (MENET CHRISTEL JEANNE MARIE [BE] ET AL) 1 November 2012 (2012-11-01)

1. Novelty

D1 (claims) discloses a similar compound for treating inter alia cancer. The distinguishing features are the substituents at the phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine scaffold.

2. Inventive Step

The present application addresses the subjective problem of providing substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine compounds useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor like e.g. cancer (paragraphs [0002], [0006]).

In view of the biological data it is credible that this problem has actually been solved by the subject-matter of claim 1.

D1 is considered to represent the closest prior art since it provides substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine compounds useful in the treatment of inter alia cancer (paragraphs [0002], [0105], [0106])

The compounds of present claim 1 differ from the compounds of D1 in different substituents.

The application as filed does not contain any evidence that this distinguishing feature is responsible for an unexpected effect with respect to D1.

Consequently the objective problem underlying the present application should be seen as the provision of further substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine compounds useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor like e.g. cancer.

The claimed solution to the above mentioned objective problem is the introduction of various different substituents into the compounds as known from D1.

It is considered that the prior art document would not have directed the skilled person towards the present compounds. There is no hint or suggestion from the prior art that would have incited him to introduce into the known D1-compounds the various different substituents if the above mentioned problem should be solved.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The claims must not, in respect of the technical features of the invention, rely on references to description or drawings except where absolutely necessary. In the present case however it seems not to be necessary. Therefore claim 30 is considered being unclear (Rule 6.2(a) PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
404490062WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2017/055983	10 October 2017 (10-10-2017)	10 October 2016 (10-10-2016)
Applicant		
ANDREWS, STEVEN W		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/055983

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/055983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012/277247 A1 (MENET CHRISTEL JEANNE MARIE [BE] ET AL) 1 November 2012 (2012-11-01) claims -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January 2018	30/01/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Beyss-Kahana, Ellen

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/055983

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012277247 A1	01-11-2012	AR 086042 A1	13-11-2013
		AU 2012247482 A1	28-03-2013
		AU 2012247484 A1	28-03-2013
		CA 2833942 A1	01-11-2012
		CA 2833963 A1	01-11-2012
		CN 103492385 A	01-01-2014
		CN 103492386 A	01-01-2014
		EA 201391584 A1	30-04-2014
		EP 2702058 A1	05-03-2014
		EP 2702059 A1	05-03-2014
		HK 1195311 A1	24-06-2016
		HK 1195312 A1	24-06-2016
		IL 228786 A	30-04-2017
		JP 5947371 B2	06-07-2016
		JP 5947372 B2	06-07-2016
		JP 2014512404 A	22-05-2014
		JP 2014512405 A	22-05-2014
		KR 20140025430 A	04-03-2014
		NZ 617528 A	25-09-2015
		SG 194508 A1	30-12-2013
		TW 201247202 A	01-12-2012
		US 2012277247 A1	01-11-2012
		US 2014051677 A1	20-02-2014
		US 2015031706 A1	29-01-2015
		US 2016213666 A1	28-07-2016
		UY 34037 A	30-11-2012
		WO 2012146657 A1	01-11-2012
		WO 2012146659 A1	01-11-2012
		ZA 201307793 B	29-04-2015

No es seguro | sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Priority.aspx?sid=636789299522406358

Aplicaciones | Traductor de Google | http://186.28.243.227 | Salir | Bookmarks | Gmail | Nueva pestaña | Firewall Authenticat... | ownCloud | WIPO-S | Grupo Bancolombi... | Consulta de Nuevas...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

El progreso es de todos | Mincomercio

Introduzca los detalles de la solicitud en el extranjero de la cual usted está reclamando prioridad.

Número de prioridad	62/406,252
Fecha de prioridad	Recuerde usted que la fecha de prioridad diligenciada está bajo su responsabilidad 10/10/2016 La prioridadd se debe reclamar dentro de los 12 meses a partir de la fecha de presentación en el país miembro.
País	ESTADOS UNIDOS DE AMÉR
Documento(s)	Adicionar

Política de privacidad | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co ::: Todos los derechos reservados 2008 - 2019

Cerrar | Continuar

ES 04:03 p.m. 06/05/2019

No es seguro | sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Priority.aspx?sid=636789299522406358

Aplicaciones | Traductor de Google | http://186.28.243.227 | Salir | Bookmarks | Gmail | Nueva pestaña | Firewall Authenticat... | ownCloud | WIPO-S | Grupo Bancolombi... | Consulta de Nuevas...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

El progreso es de todos | Mincomercio

Introduzca los detalles de la solicitud en el extranjero de la cual usted está reclamando prioridad.

Número de prioridad	62/447,850
Fecha de prioridad	Recuerde usted que la fecha de prioridad diligenciada está bajo su responsabilidad 18/01/2017 La prioridadd se debe reclamar dentro de los 12 meses a partir de la fecha de presentación en el país miembro.
País	ESTADOS UNIDOS DE AMÉR
Documento(s)	Adicionar

Política de privacidad | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co ::: Todos los derechos reservados 2008 - 2019

Cerrar | Continuar

ES 04:05 p.m. 06/05/2019

Información de la Patente

Introduzca los detalles de su solicitud de patente aquí

Número de solicitud internacional PCT	PCT/US2017/055983
Número de publicación internacional PCT	
Tipo de Patente	Patente PCT
Capítulo	Capítulo 1
Fecha de Solicitud Internacional PCT	22 abr 2019
Fecha de publicación	
Fecha límite de ingreso Fase Nacional	22 nov 2021
Sector Tecnológico	

Inventor(s)

Número de identificación	Nombre(s)	Apellido(s)	
784303	STEVEN W.	ANDREWS	Editar Suprimir
1119977	Sean	ARONOW	Editar Suprimir
1119978	James F.	BLAKE	Editar Suprimir
1013155	BARBARA J.	BRANDHUBER	Editar Suprimir
1119979	Adam	COOK	

Cerrar Guardar Siguiente

ES 04:05 p.m. 06/05/2019

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 62/566.093, presentada el 29 de septiembre de 2017; 62/554.817, presentada el 6 de septiembre de 2017; 62/491.164, presentada el 27 de abril de 2017; 62/447.850, presentada el 18 de enero de 2017; y 62/406.252, presentada el 10 de octubre de 2016, 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.

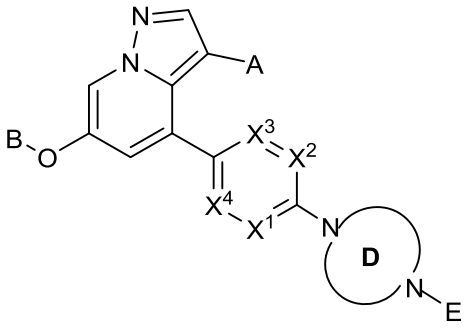
[0005] Tras la fijación del complejo ligando-correceptor, la dimerización de RET y la autofosforilación en residuos de tirosina intracelulares reclutan proteínas adaptadoras y de señalización para estimular múltiples vías corriente abajo. La fijación de la proteína adaptadora a estos sitios de acoplamiento 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 como el síndrome del intestino irritable (IBS).

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0007] Ahora se ha encontrado que los compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos son inhibidores de quinasa RET, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades proliferativas que incluyen 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 y el Anillo D 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 de 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, 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 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 con 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 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 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 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 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.

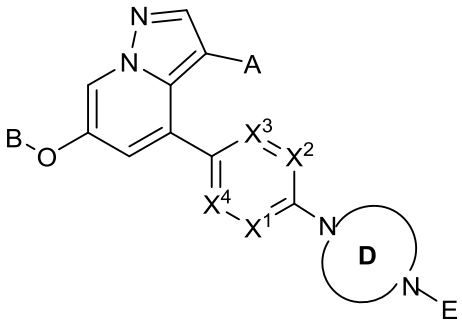
[0038] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que le otorga habitualmente una persona del oficio de nivel medio a quien pertenece esta invención. Los métodos y materiales se describen en la presente para su 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, incluidas 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] Se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula **I:**



I

[0041] y sus sales y solvatos aceptables en la industria farmacéutica, en donde:

[0042] X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF, CCH_3 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, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropilo, -CH_2CN o -$CH(CN)CH_3$;

[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 1-3 fluoros o 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- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH y en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[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) C3-C6 cicloalquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

[0056] (l) (C1-C4 alquil)C(=O)O-C1-C6 alquil-, en donde cada una de las porciones C1-C4 alquilo y C1-C6 alquilo está opcional e independientemente sustituida con 1-3 fluoros, o

[0057] (m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alquilo, en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[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 alquil-, C1-C6 alcoxi, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, y fluoro, o en donde hetCic^{a} está sustituido con oxo;

[0059] El Anillo D es (i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, (ii) un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, o (iv) un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo;

[0060] E es

[0061] (a) hidrógeno,

[0062] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[0063] (c) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[0064] (d) (C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo,

[0065] (e) (hidroxiC2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[0066] (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-,

[0067] (g) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, OH, y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O,

[0068] (h) Ar^1C1-C6 alquil-,

[0069] (i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo,

[0070] (j) hetAr^2C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[0071] (k) hetAr^2(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi,

[0072] (l) hetAr^2C(=O)-,

[0073] (m) hetCic^1C(=O)-,

[0074] (n) hetCic^1C1-C6 alquil-,

[0075] (o) R^3R^4NC(=O)-,

[0076] (p) Ar^1N(R^3)C(=O)-,

[0077] (q) hetAr^2N(R^3)C(=O)-,

[0078] (r) (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[0079] (s) Ar^1SO_2-,

[0080] (t) hetAr^2SO_2-,

[0081] (u) N-(C1-C6 alquil)piridinonilo,

[0082] (v) Ar^1C(=O)-;

[0083] (w) Ar^1O-C(=O)-,

[0084] (x) (C3-C6 cicloalquil)(C1-C6 alquil)C(=O)-,

[0085] (y) (C3-C6 cicloalquil)(C1-C6 alquil)SO_2-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[0086] (z) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-,

[0087] (aa) hetCic^1-O-C(=O)-,

[0088] (bb) hetCic^1CH_2C(=O)-,

[0089] (cc) hetAr^2, o

[0090] (dd) C3-C6 cicloalquilo;

[0091] Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6

alquilo (sustituido opcionalmente con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H, C1-C6 alquilo, (R^pR^qN)C1-C6 alcoxi- en donde R^p y R^q son independientemente H o C1-C6 alquilo, y (hetAr^a)C1-C6 alquil- en donde hetAr^a es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo, o Ar^1 es un anillo de fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[0092] 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 anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 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), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo, OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi- y C3-C6 cicloalquilo;

[0093] hetCic^1 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 halógeno;

[0094] R^3 es H o C1-C6 alquilo; y

[0095] R^4 es C1-C6 alquilo.

[0096] Para los nombres químicos complejos que se emplean en la presente, el grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, el metoxietilo comprende una estructura principal de etilo con un sustituyente metoxi.

[0097] El término "halógeno" significa -F (a veces referido en la presente como "fluoro" o "fluoros"), -Cl, -Br e -I.

[0098] Los términos "C1-C3 alquilo", "C1-C6 alquilo", "C2-C6 alquilo" y "C3-C6 alquilo" como se usan en la presente se refieren a radicales hidrocarburos monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a tres, uno a seis, dos a seis, o tres a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, entre otros, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

[0099] El término "C1-C6 alcoxi" tal como se usa en la presente se refiere a un radical alcoxi monovalente 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.

[00100] Los términos "(C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-" y "(C1-C6 alcoxi)C2-C6 alquil-" como se usan en la presente se refieren a radicales monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en 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 ($CH_3OCH_2CH_2$-).

[00101] Los términos "hidroxiC1-C6 alquil-" e "hidroxi-C2-C6 alquil-", 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.

[00102] El término "dihidroxiC3-C6 alquil-" como se usa en la presente se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal saturado de tres a seis átomos de carbono, en donde dos de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo hidroxi.

[00103] Los términos "(R^1R^2N)C1-C6 alquil-" y "(R^1R^2N)C2-C6 alquil-" tal como se usan en la presente se refieren a un radical C1-C6 alquilo o C2-C6, respectivamente, 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.

[00104] El término "hetAr^1C1-C6 alquil-", 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.

[00105] El término "C3-C6 cicloalquilo" como se usa en la presente se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[00106] Los términos "(C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-" y "(C3-C6 cicloalquil)C1-C6 alquil- como se usa en la presente se refiere a un radical C1-C3 alquilo o radical C1-C6, respectivamente, como se definen en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilo como se define en la presente.

[00107] El término "anillo de C3-C6 cicloalquilideno" como se usa en la presente se refiere a un anillo carbocíclico divalente de tres a seis carbonos. El sufijo "ilidina" se refiere a un radical divalente derivado de un hidrocarburo saturado mediante la

eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono.

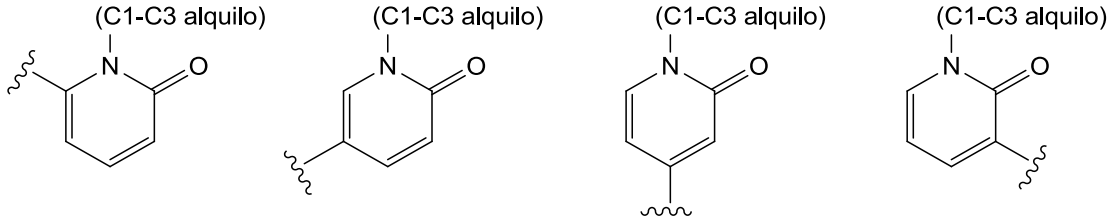
[00108] El término "(hetCic^a)C1-C3 alquil-", como se usa en la presente, se refiere a un radical C1-C3 alquilo como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetCic^a, en donde hetCic^a es como se define en la presente.

[00109] El término "Ar^{1}C1-C6 alquil-", 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.

[00110] El término "hetAr^{2}C1-C6 alquil-", 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.

[00111] El término "hetCic^{1}C1-C6 alquil-", 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 hetCic^1, en donde hetCic^1 es como se define en la presente.

[00112] El término "N-(C1-C6 alquil)piridinonilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo de piridin-2(1H)-ona en donde el átomo de nitrógeno del anillo está sustituido con un sustituyente de C1-C6 alquilo, y en donde el radical puede estar en cualquiera de los átomos de carbono del anillo que no sea el carbono que tiene el grupo oxo. Los ejemplos incluyen las estructuras:

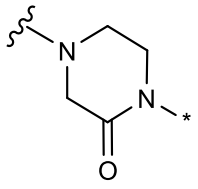


.

[00113] 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 dos de los átomos de anillo son átomos de nitrógeno.

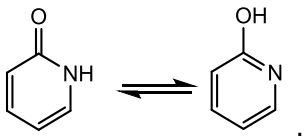
[00114] El término "oxo" o "grupo oxo" como se usa en la presente significa un oxígeno que está unido por enlace doble a un átomo de carbono, es decir, =O. Por ejemplo, en una forma de realización, cuando se hace referencia al Anillo D, un anillo

heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo puede ser, por ejemplo, un anillo de piperazinilo que está sustituido con un grupo oxo (por ejemplo, un anillo de piperazinonilo), que puede estar representado por la estructura:



[00115] 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.

[00116] 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. Las tautomerizaciones de ejemplo incluyen, entre otras, tautomerizaciones ceto-enol; amida-imida; lactama-lactima; enamina-imina; y enamina-(otra) enamina. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de tautómeros piridin-2-ol y piridin-2(1H)-ona, por ejemplo:



[00117] 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 tales como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

[00118] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o CCH_3. En algunas formas de realización, cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es CH.

[00119] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o CCH_3 o N, en donde uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N y el

resto es independientemente CH, CF o CCH_3. 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. En algunas formas de realización, X^1 es N, X^2 es CF, y X^3 y X^4 son CH.

[00120] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o CCH_3 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, CF o CCH_3. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1 y X^2 son N y X^1 y X^4 son independientemente CH o CF. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1 y X^2 son N y X^1 y X^4 son CH.

[00121] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es H.

[00122] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es Cl.

[00123] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es CN.

[00124] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es CH_3-.

[00125] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es CH_3CH_2-.

[00126] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es ciclopropilo.

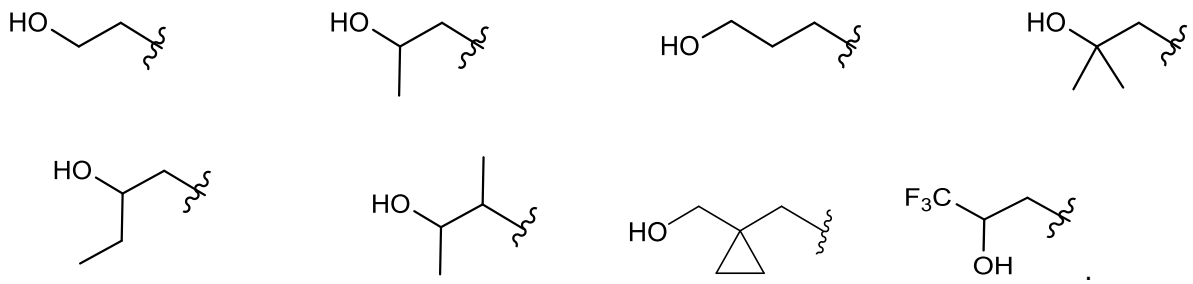
[00127] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es -CH_2CN.

[00128] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es -$CH(CN)CH_3$.

[00129] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hidrógeno.

[00130] 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, 2-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, difluorometilo, 2,2-difluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo.

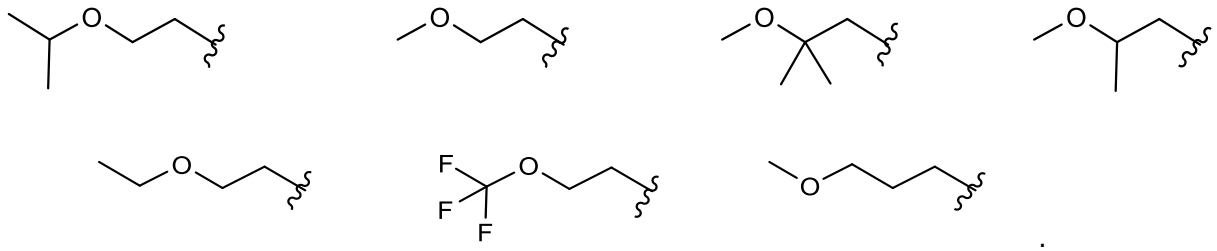
[00131] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo no está sustituida. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



.

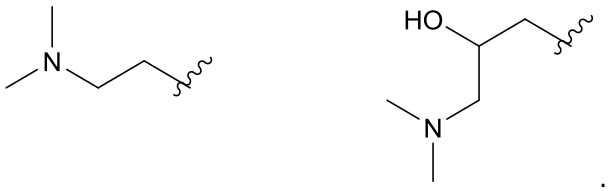
[00132] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es dihidroxiC3-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es dihidroxiC3-C6 alquil-. Un ejemplo no limitativo incluye 2,3-dihidroxipropilo.

[00133] 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:



.

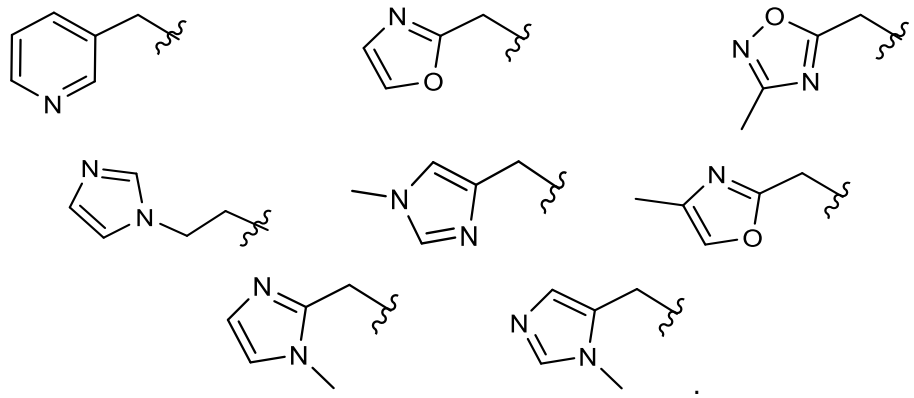
[00134] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (R^1R^2N)C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, y R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (R^1R^2N)C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, y R^1 y R^2 son independientemente H o C2-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (R^1R^2N)C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, y R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de sustituyentes C1-C6 alquilo. Los ejemplos no limitativos cuando B es (R^1R^2N)C1-C6 alquil- incluyen las estructuras:



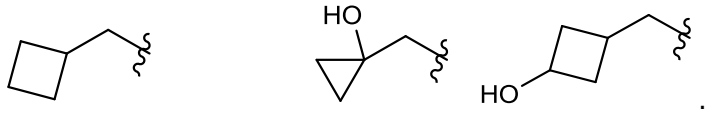
.

[00135] 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

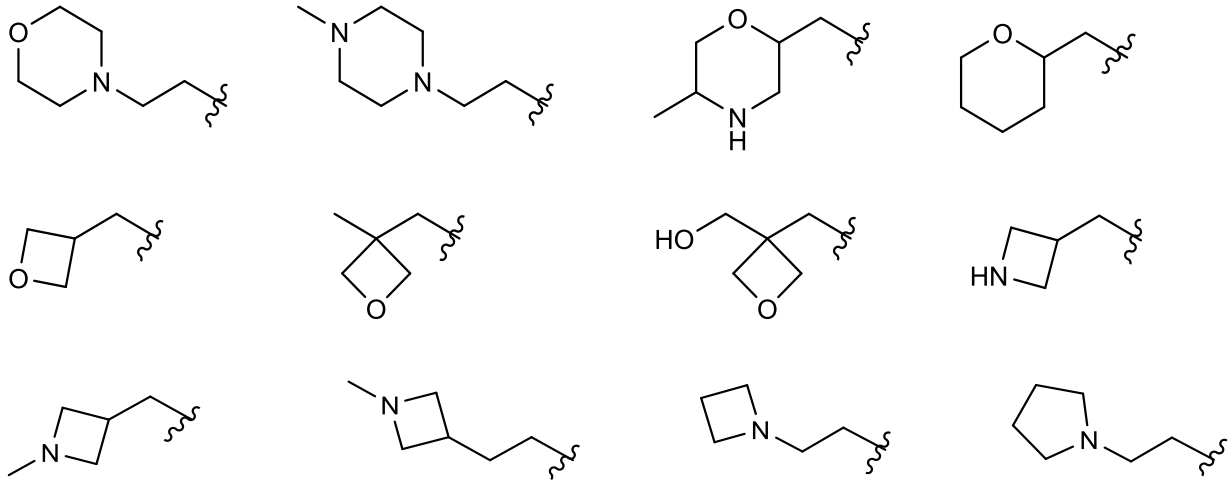
ejemplos no limitativos de hetAr[1]C1-C3 alquil- incluyen las estructuras:

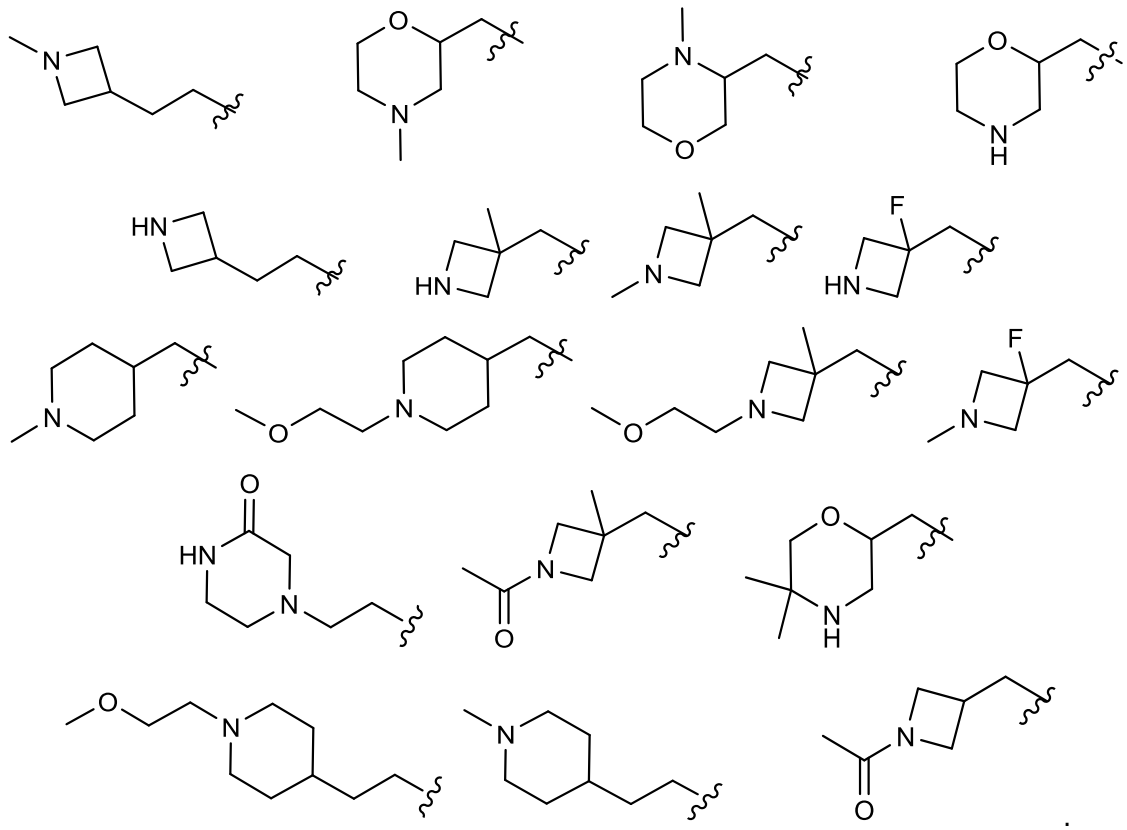


[00136] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

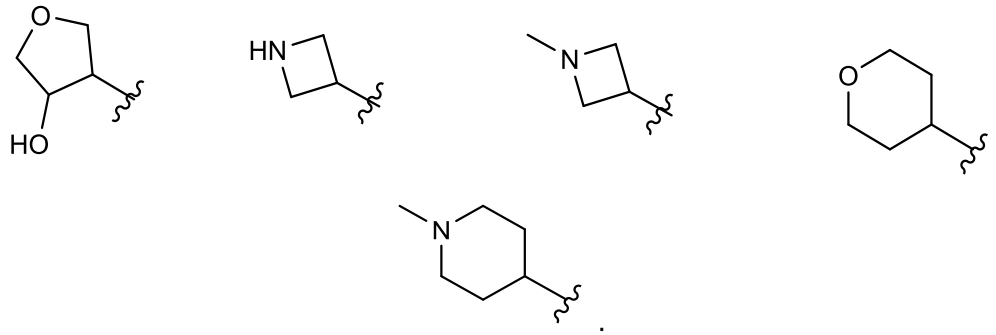


[00137] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (hetCic[a])C1-C3 alquil-, en donde hetCic[a] es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, y fluoro, o en donde hetCic[a] está sustituido con oxo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



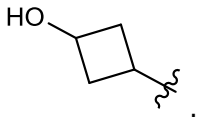


[00138] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hetCic[a], en donde hetCic[a] es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, y fluoro, o en donde hetCic[a] está sustituido con oxo. En algunas formas de realización, hetCic[a] está opcionalmente sustituido con OH o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

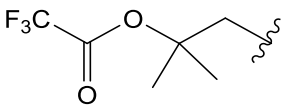


[00139] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es C3-C6 cicloalquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH. Un

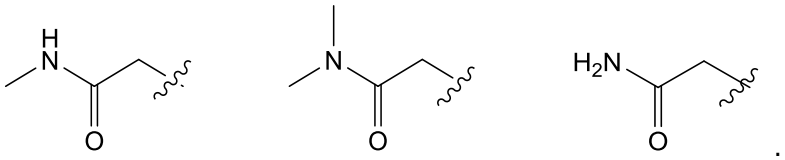
ejemplo no limitativo es la estructura:



[00140] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (C1-C4 alquil)C(=O)O-C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



[00141] 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 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



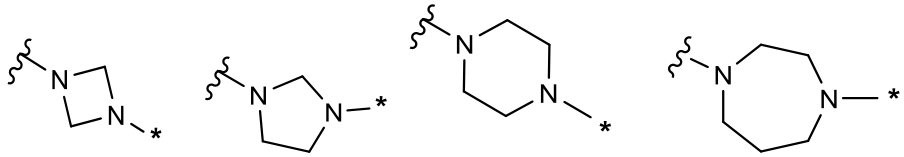
[00142] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es (i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, (ii) un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, o (iv) un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

[00143] Como se usa en la presente, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo", cuando se refiere al Anillo D, significa que los dos átomos de nitrógeno del anillo del Anillo D son dos átomos de nitrógeno del anillo que se muestran en la Fórmula **I,** en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo está unido al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el otro átomo de nitrógeno del anillo está unido al grupo E.

[00144] En una forma de realización, el Anillo D es (i) un anillo heterocíclico de

4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, (ii) un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, o (iv) un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde cada uno de dichos anillos no está sustituido.

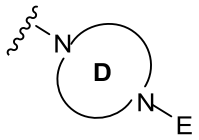
[00145] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. Como se usa en la presente, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo" cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros monocíclico saturado significa que dichos átomos de nitrógeno del anillo son los dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de la Fórmula **I**, es decir, el Anillo D puede estar representado por las estructuras:



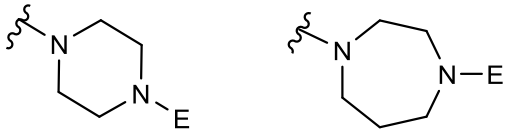
[00146] en donde la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión al grupo E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado no sustituido que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está sustituido con oxo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6

miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está sustituido con un anillo de C3-C6 ciclopropilidino. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está sustituido con C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo no está sustituido.

[00147] En una forma de realización, cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, el Anillo D y la porción E de la Fórmula **I**, a saber,

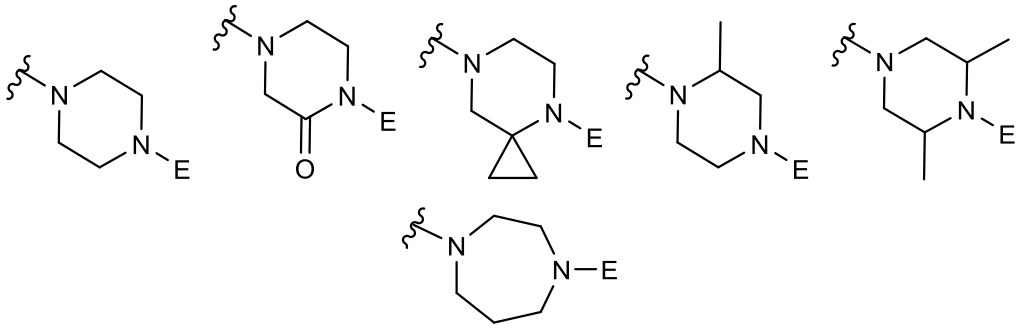


[00148] pueden ser representados por las estructuras:



[00149] en donde la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con un anillo de C3-C6 ciclopropilidina. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos

átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está sustituido con uno a cuatro grupos C1-C3 alquilo que están opcionalmente sustituidos con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido, o el Anillo D está sustituido con uno a cuatro grupos C1-C3 alquilo seleccionados independientemente (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1- fluoros), o el Anillo D está sustituido con un anillo de C3-C6 ciclopropilidina, o el Anillo D está sustituido con oxo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo no está sustituido. Los ejemplos de anillos D heterocíclicos de 6 y 7 miembros saturados incluyen las estructuras:

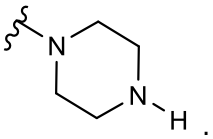


[00150] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con un anillo de ciclopropilidina. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con uno o dos grupos C1-C3 alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

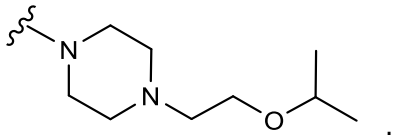
[00151] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente

sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (a) hidrógeno, (c) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (d) (C1-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (e) (hidroxi C2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)- en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemenete de N y O, (h) Ar^1C1-C6 alquil-, (i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi, (j) hetAr^2C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (k) hetAr^2(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi, (l) hetAr^2C(=O)-, (m) hetCic^1C(=O)-, (n) hetCic^1C1-C6 alquil- (o) R^3R^4NC(=O)-, o (cc) hetAr^2, en donde Ar^1, hetAr^2, hetCic^1, R^3 y R^4 son como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado, en donde el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo de 6 miembros saturado. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con un anillo de ciclopropilidina. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con uno o dos grupos C1-C3 alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

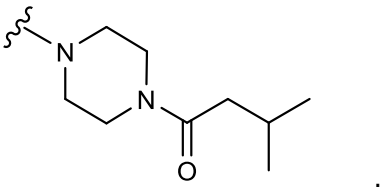
[00152] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



[00153] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

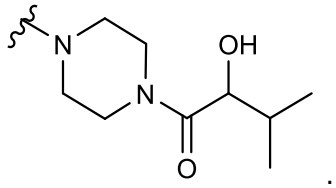


[00154] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



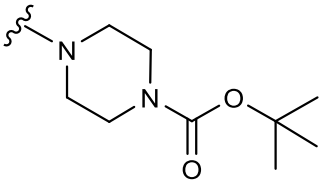
[00155] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3

fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (hidroxi C2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



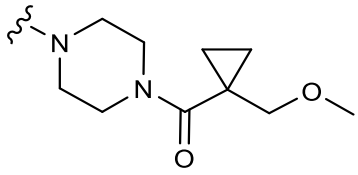
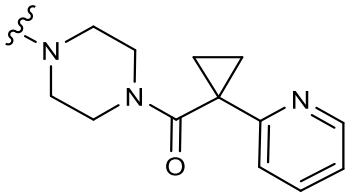
.

[00156] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

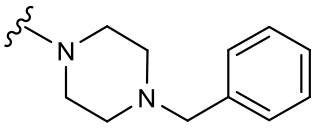
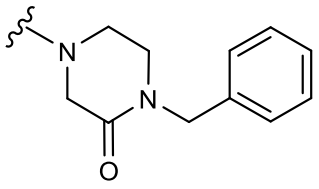


.

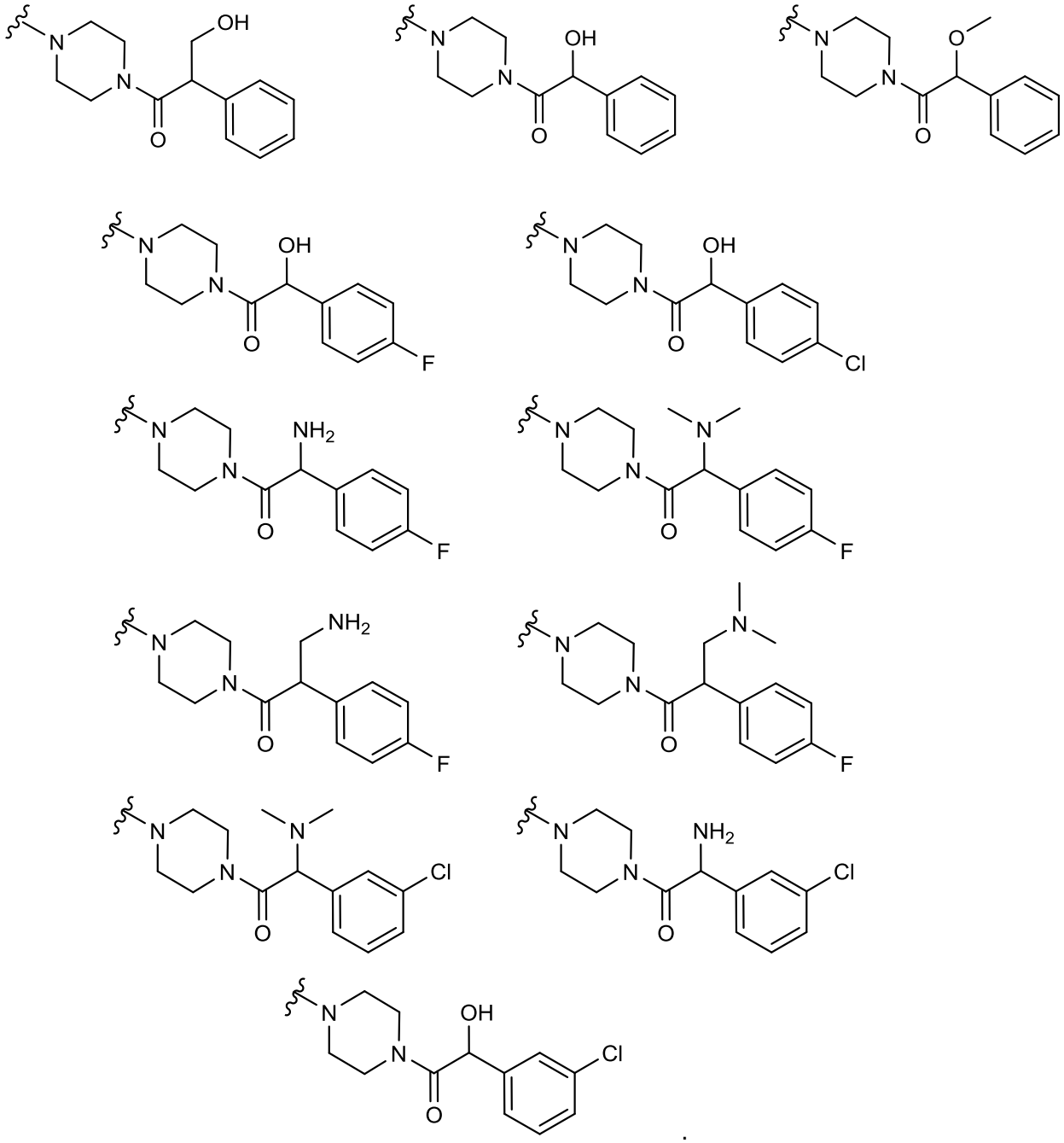
[00157] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C3-C6 cicloalquil)C(=O)- en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O, por ejemplo, piridinilo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

[00158] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es Ar^1C1-C6 alquil-, en 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 dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

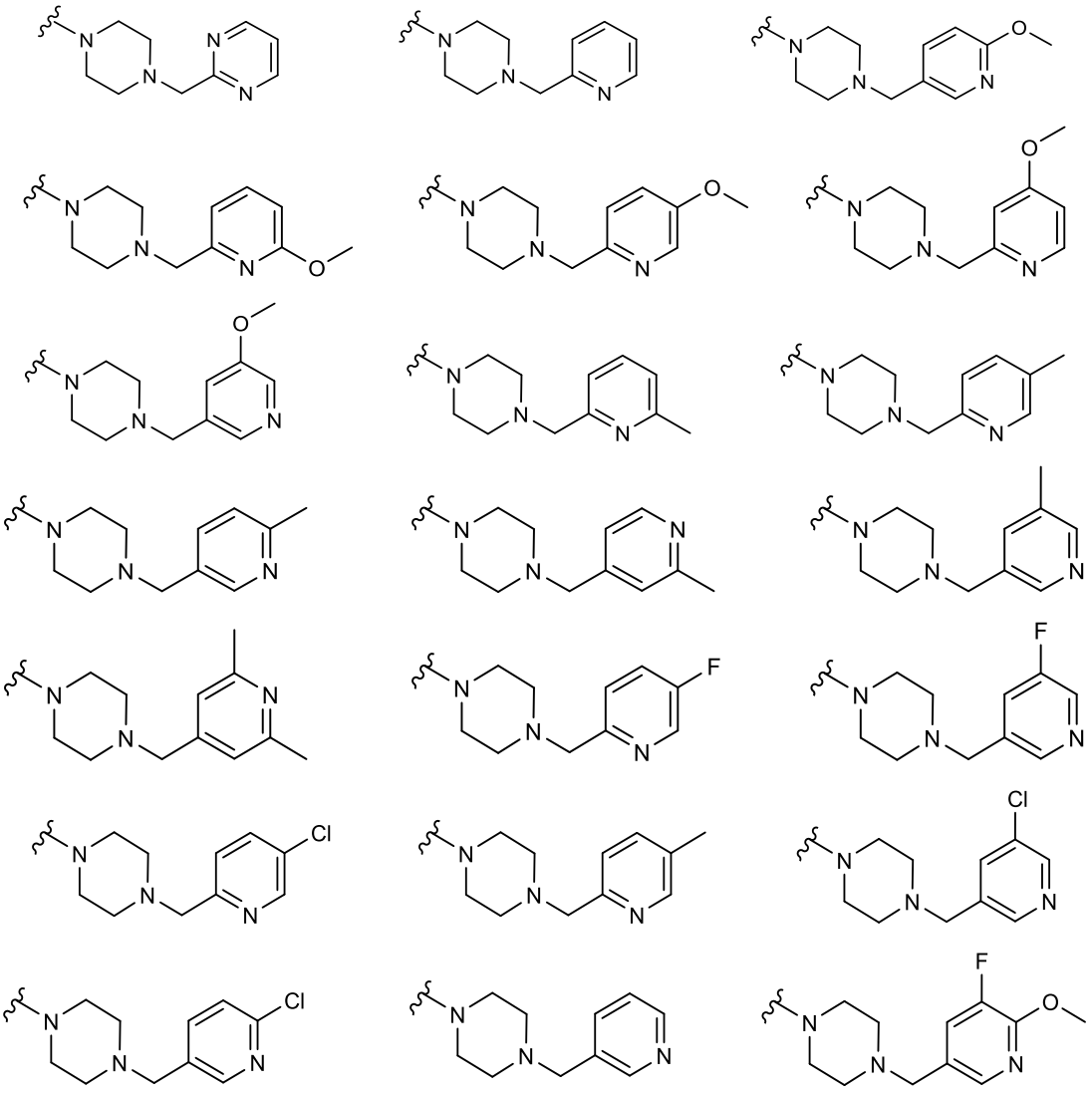



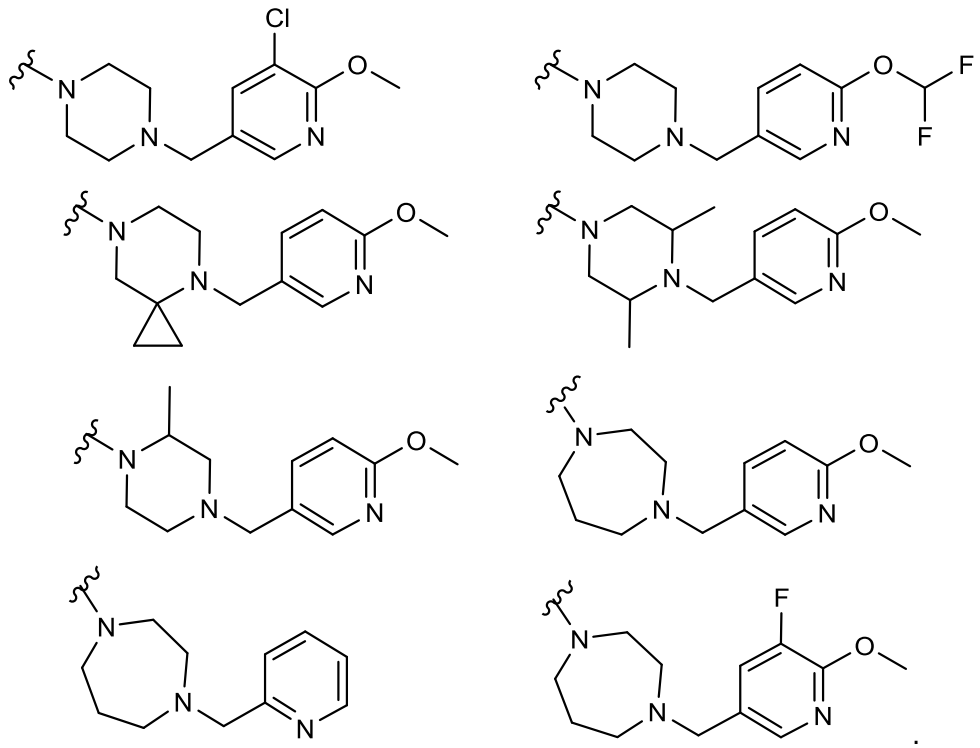
[00159] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo, y 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 dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



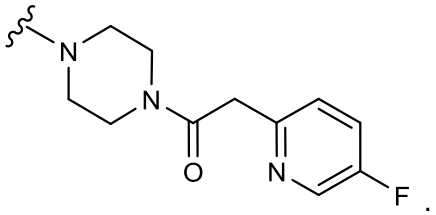
[00160] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, y en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el

Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D está sustituido con un anillo de ciclopropilidina. En una forma de realización, el $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, $hetAr^2$ 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, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo $hetAr^a$ 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). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

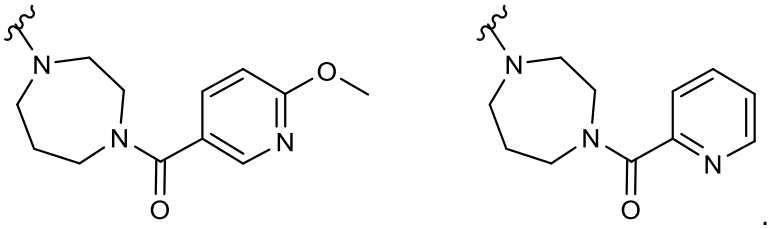




[00161] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil o C1-C6 alcoxi, y en donde $hetAr^2$ 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 dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, la porción alquilo de $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- no está sustituida. En una forma de realización, el $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, $hetAr^2$ 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, $hetAr^2$ es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

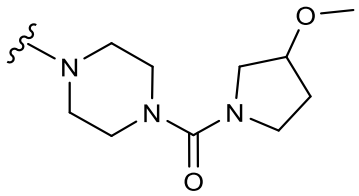


[00162] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2C(=O)$- en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, $hetAr^2$ 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, $hetAr^2$ es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con C1-C6 alcoxi. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

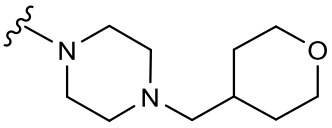


[00163] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es

hetCic^{1}C(=O)-, en donde hetCic^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 dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, hetCic^1 es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alcoxi independientemente seleccionados. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

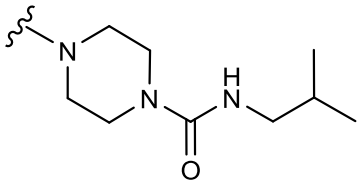


[00164] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hetCic^{1}C1-C6 alquil-, en donde hetCic^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 dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, hetCic^1 es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene un átomo de oxígeno del anillo. En una forma de realización, hetCic^1 no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

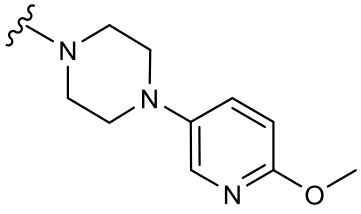


[00165] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $R^3R^4NC(=O)$-, en donde R^3 y R^4 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 dos

átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

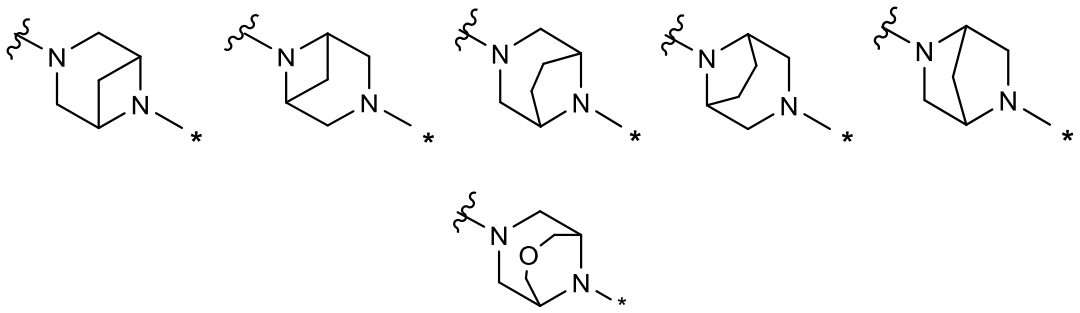


[00166] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2$ en donde $hetAr^2$ 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 dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, $hetAr^2$ 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, $hetAr^2$ es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con C1-C6 alcoxi. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



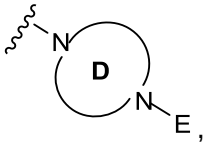
[00167] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

Como se usa en la presente, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo", cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado, significa que dichos átomos de nitrógeno del anillo son dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de la Fórmula **I,** en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo está unido al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el otro átomo de nitrógeno del anillo está unido al grupo E como se muestra en la Fórmula **I**. Los ejemplos no limitativos cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno incluyen las siguientes estructuras:

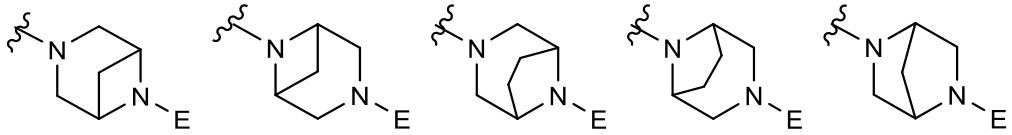


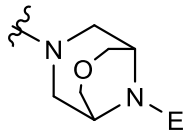
[00168] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido.

[00169] En una forma de realización, cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene 2-3 heteroátomos del anillo seleccionados de N y O, el Anillo D y la porción E de la Fórmula **I**, a saber,



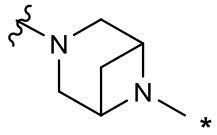
[00170] pueden ser representados por las estructuras no limitativas:





[00171] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido.

[00172] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo representados por la estructura:

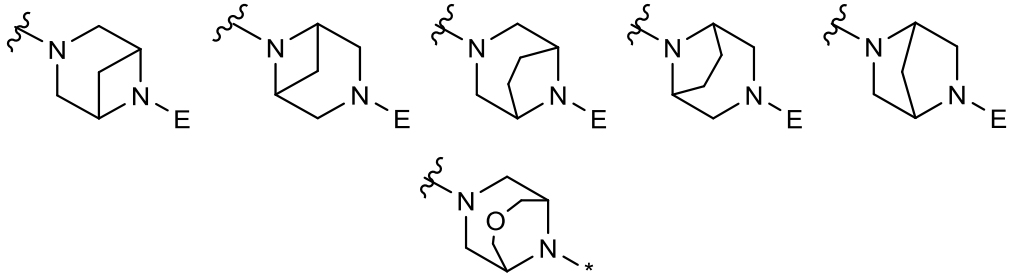


[00173] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido.

[00174] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido.

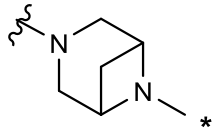
[00175] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno

del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E se selecciona del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) C1-C6 alquilo, (c) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (d) (C1-C6 alquil)C(=O)-, (e) (hidroxiC2-C6 alquil)C(=O)-, (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)-, (h) Ar^1C1-C6 alquil-, (i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquilo o C1-C6 alcoxi, (j) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (k) $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi, (l) $hetAr^2$C(=O)-, (m) $hetCic^1$C(=O)-, (o) R^3R^4NC(=O)-, (p) Ar^1R^3NC(=O)-, (q) $hetAr^2$N(R^3)C(=O)-, (r) (C1-C6 alquil)SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-. (u) N-(C1-C6 alquil)piridinonilo, (v) Ar^1C(=O)-, (w) Ar^1O-C(=O)-, (x) (C3-C6 cicloalquil)CH_2C(=O)-, (y) (C3-C6 cicloalquil)(C1-C6 alquil)SO_2-, (z) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-, (aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-, (bb) $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, y (cc) $hetAr^2$, en donde Ar^1, $hetAr^2$, R^3 y $hetCic^1$ son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, el Anillo D se selecciona de 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, y el asterisco indica el punto de unión a E.

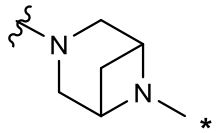
[00177] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo representados por la estructura:



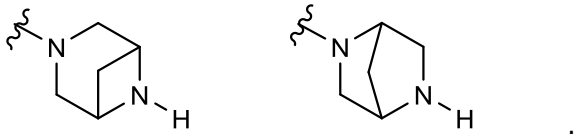
[00178] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, y E se

selecciona del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) C1-C6 alquilo, (c) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (d) (C1-C6 alquil)C(=O)-, (e) (hidroxiC2-C6 alquil)C(=O)-, (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)-, (h) Ar^1C1-C6 alquil-, (i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquilo o C1-C6 alcoxi, (j) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (k) $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi, (l) $hetAr^2$C(=O)-, (m) $hetCic^1$C(=O)-, (o) R^3R^4NC(=O)-, (p) Ar^1N(R^3)C(=O)-, (q) $hetAr^2$N(R^3)C(=O)-, (r) (C1-C6 alquil)SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-, (u) N-(C1-C6 alquil)piridinonilo, (v) Ar^1C(=O)-, (w) Ar^1O-C(=O)-, (x) (C3-C6 cicloalquil)CH_2C(=O)-, (y) (C3-C6 cicloalquil)(C1-C6 alquil)SO_2-, (z) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-, (aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-, (bb) $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, y (cc) $hetAr^2$, en donde Ar^1, $hetAr^2$, R^3 y $hetCic^1$ son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido.

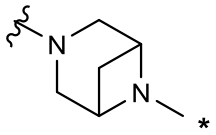
[00179] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es H. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



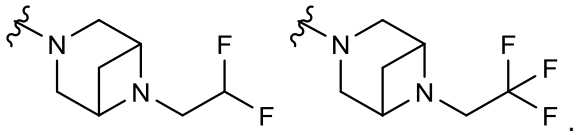
[00180] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



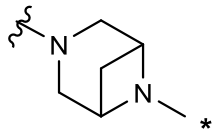
[00181] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



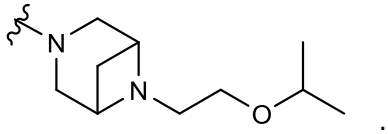
[00182] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



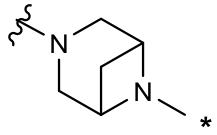
[00183] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



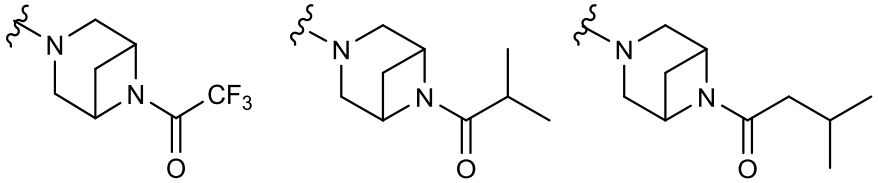
[00184] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

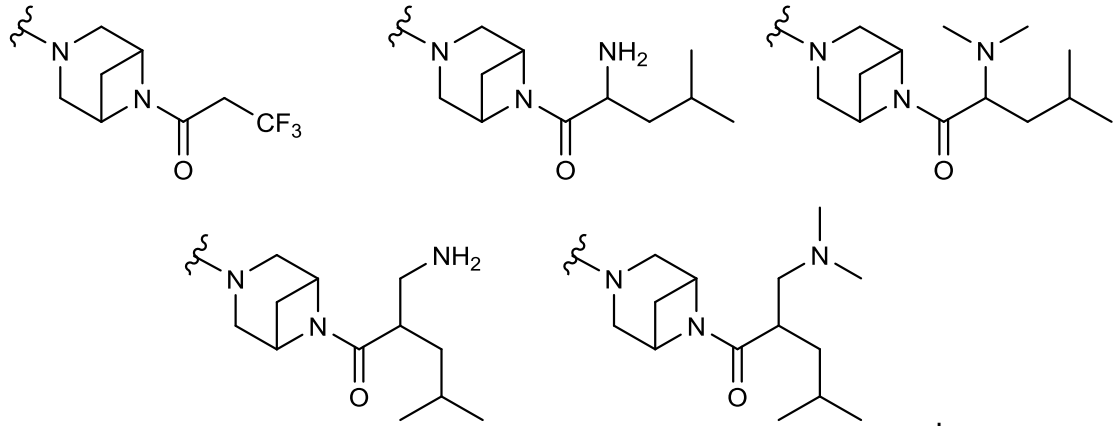


[00185] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

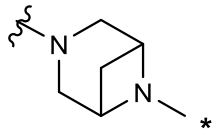


[00186] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

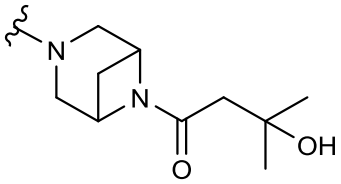




[00187] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (hidroxiC2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

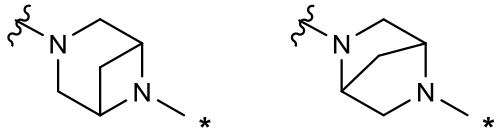


[00188] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

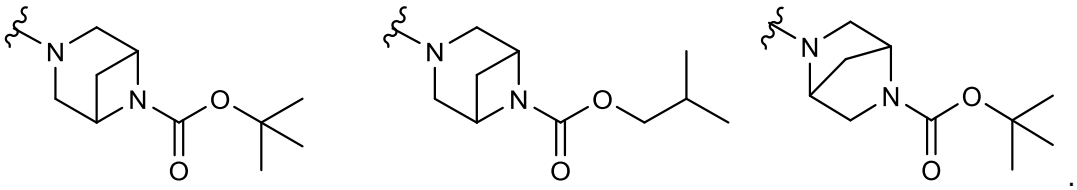


[00189] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno,

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

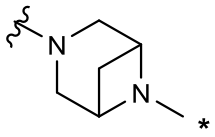


[00190] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

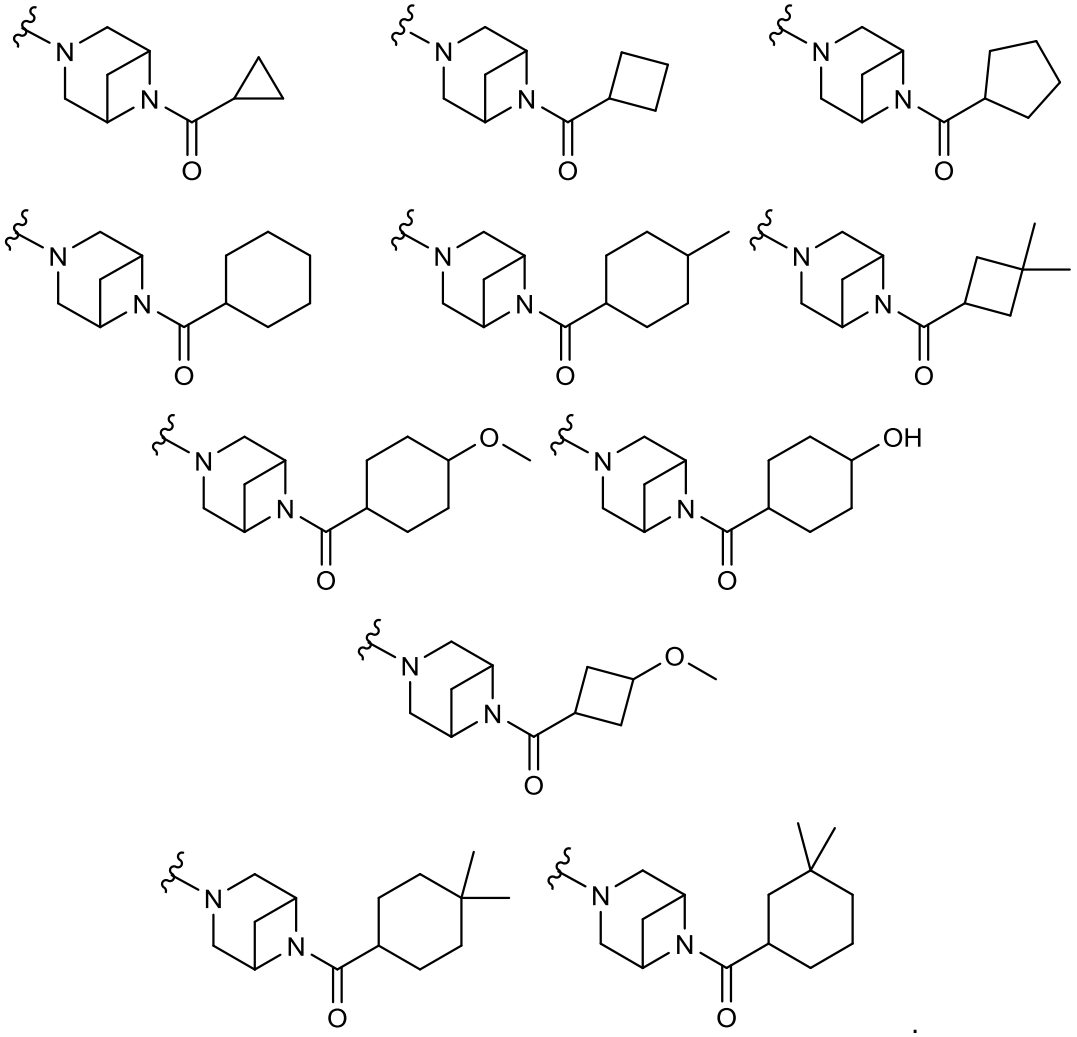


[00191] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es C3-C6 cicloalquil)C(=O)- en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, OH y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O. En una forma de realización, E es C3-C6 cicloalquil)C(=O)- en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, OH, y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo

heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

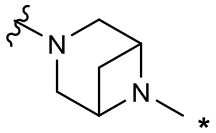


[00192] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

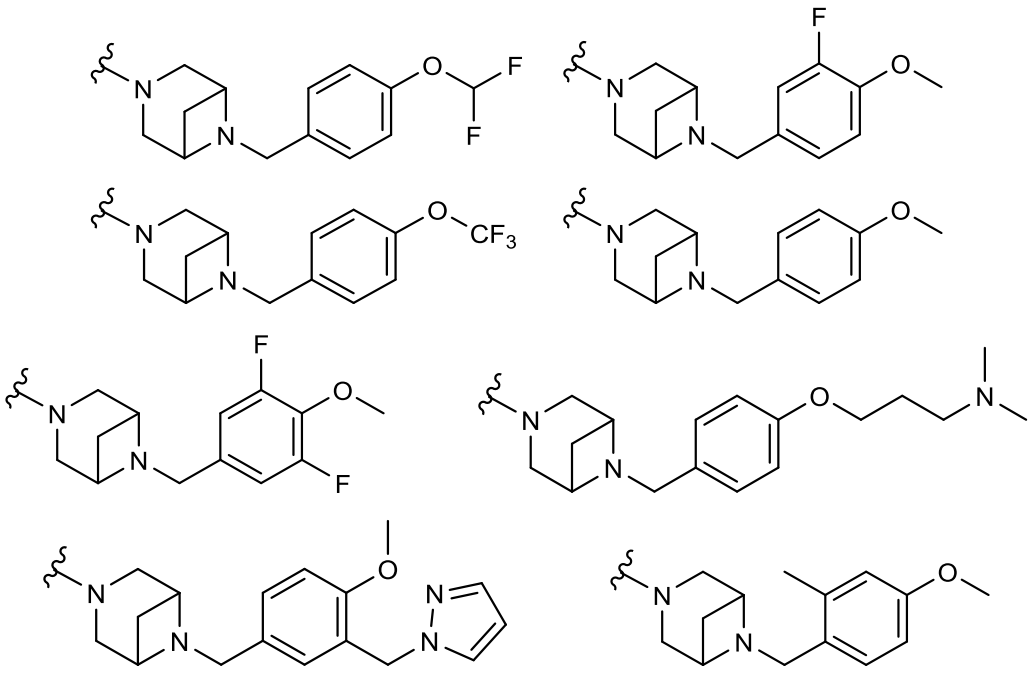


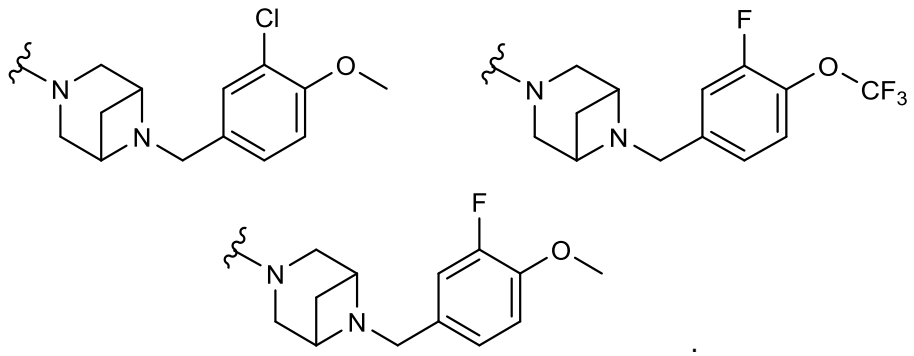
[00193] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está

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

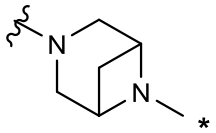


[00194] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

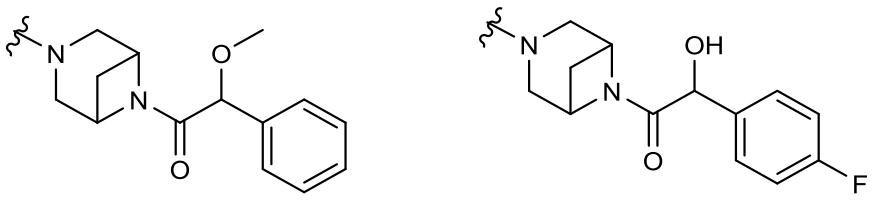


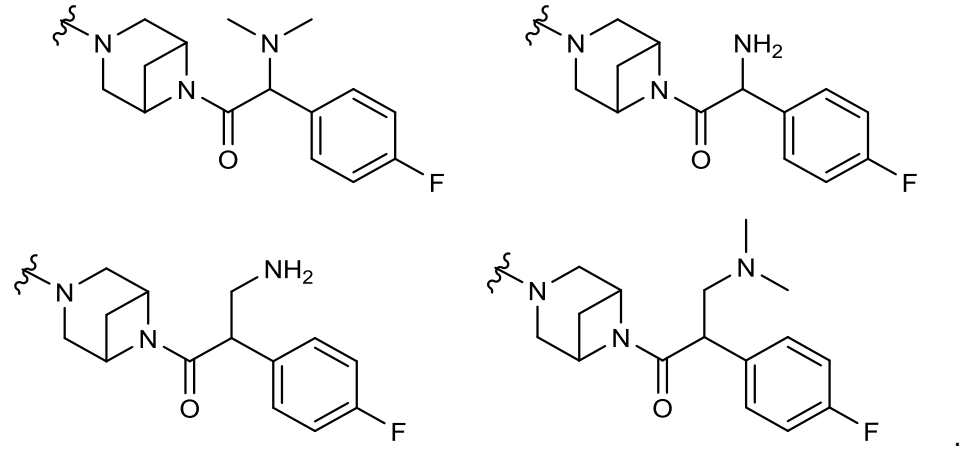


[00195] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo, y Ar^1 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, Ar^1 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

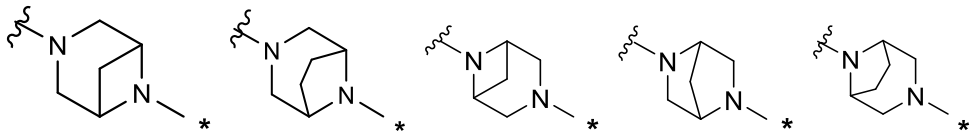


[00196] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



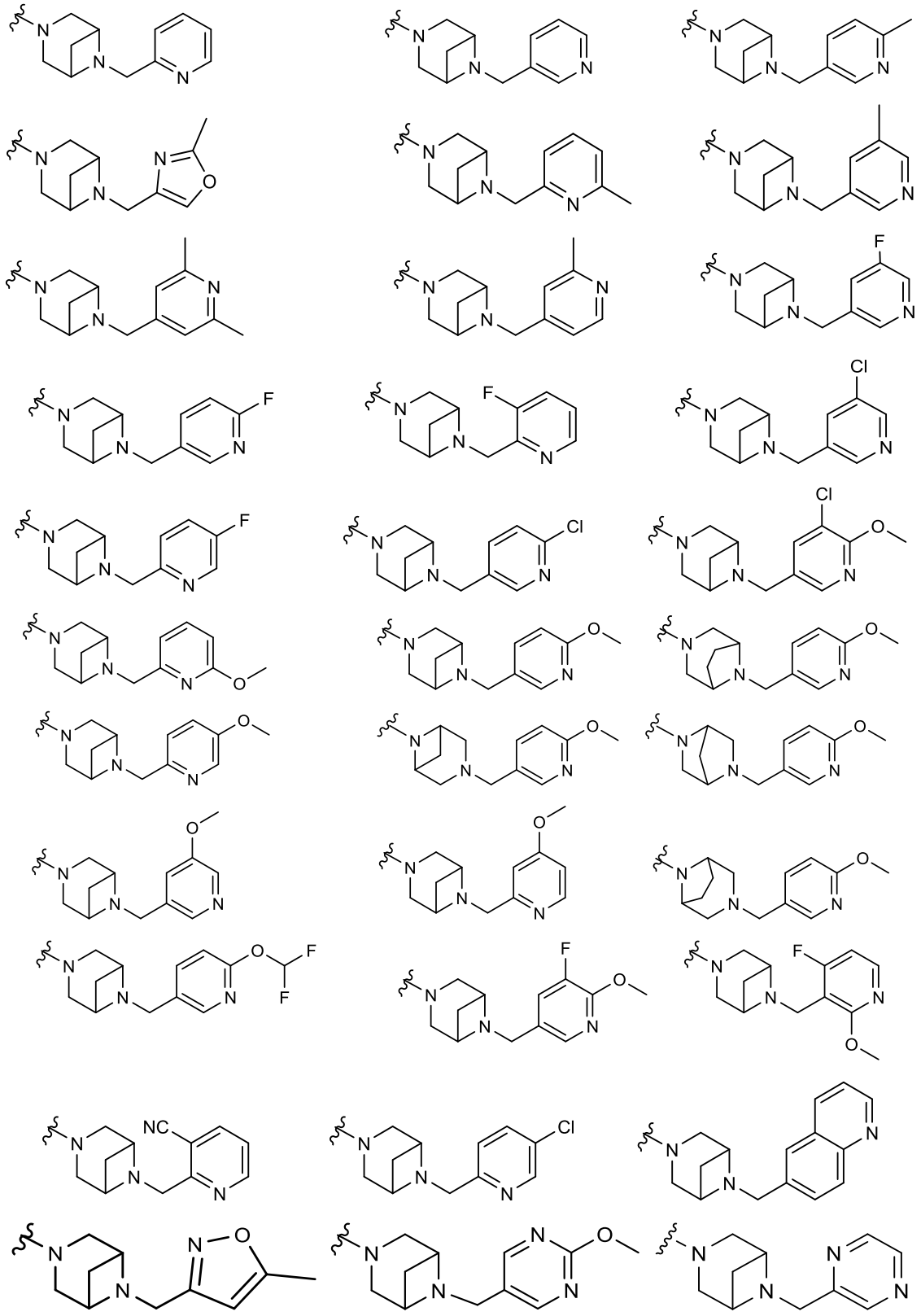


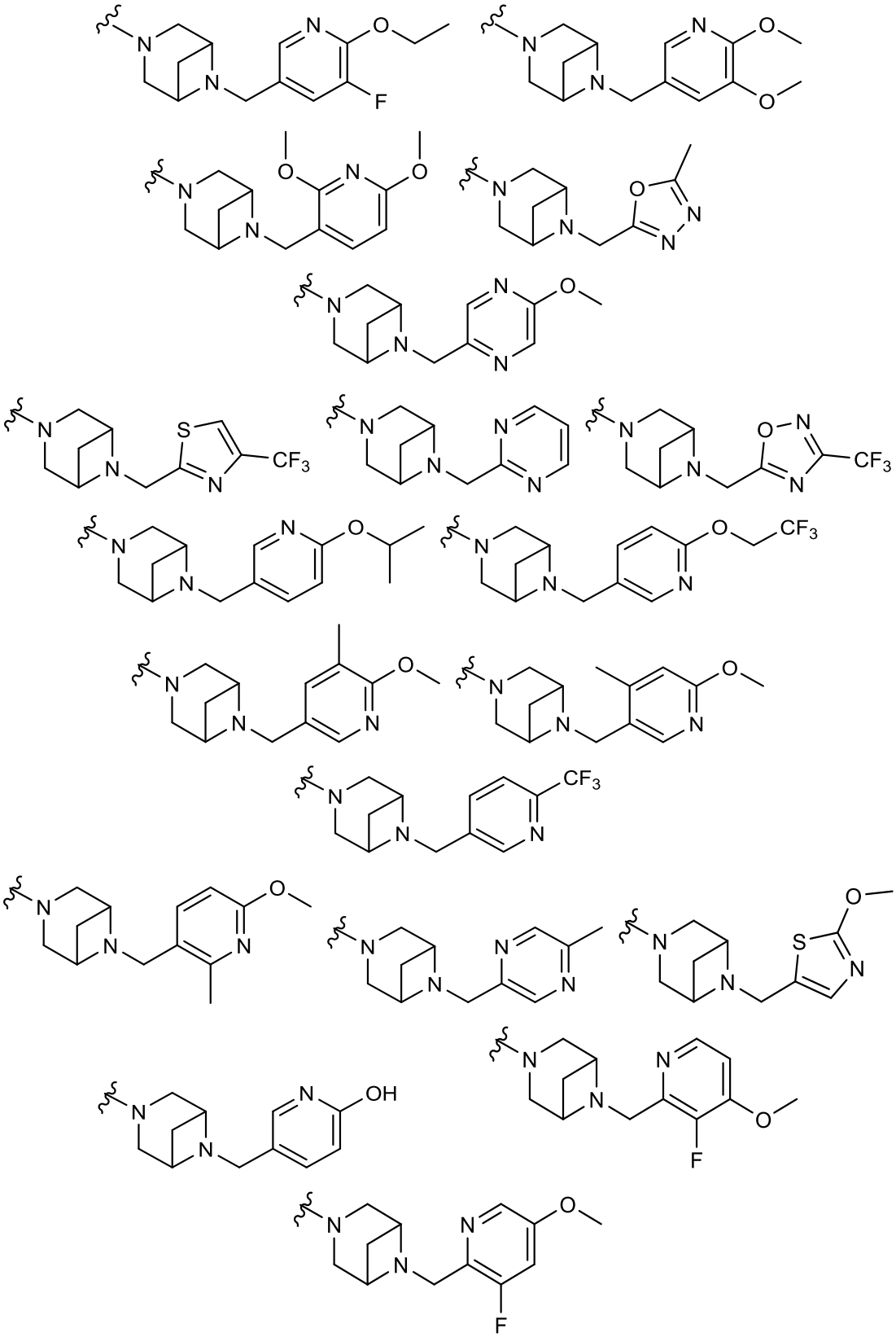
[00197] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y $hetAr^2$ 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 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del 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), OH, C3-C6 cicloalquilo, y R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por las estructuras:

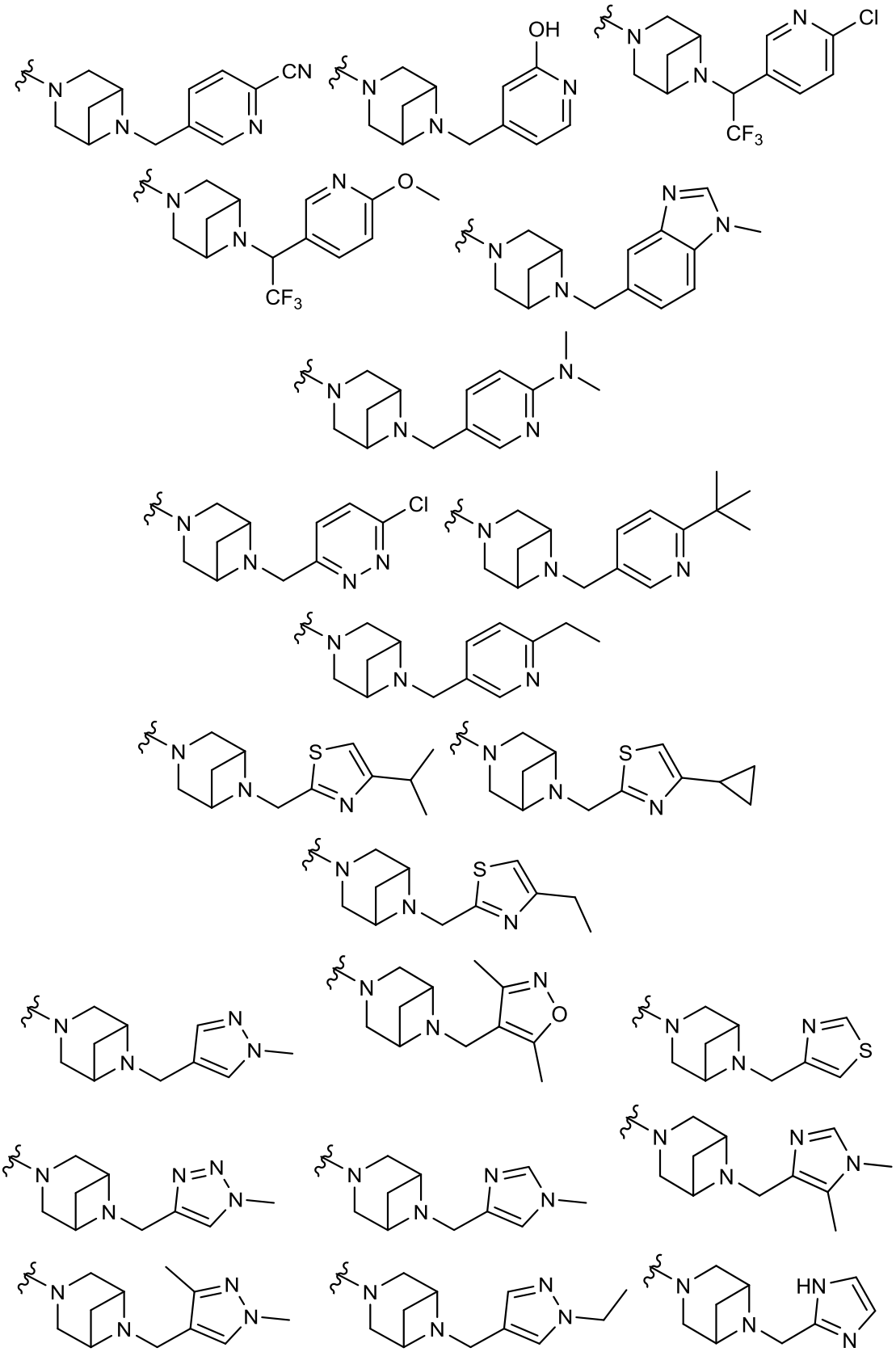


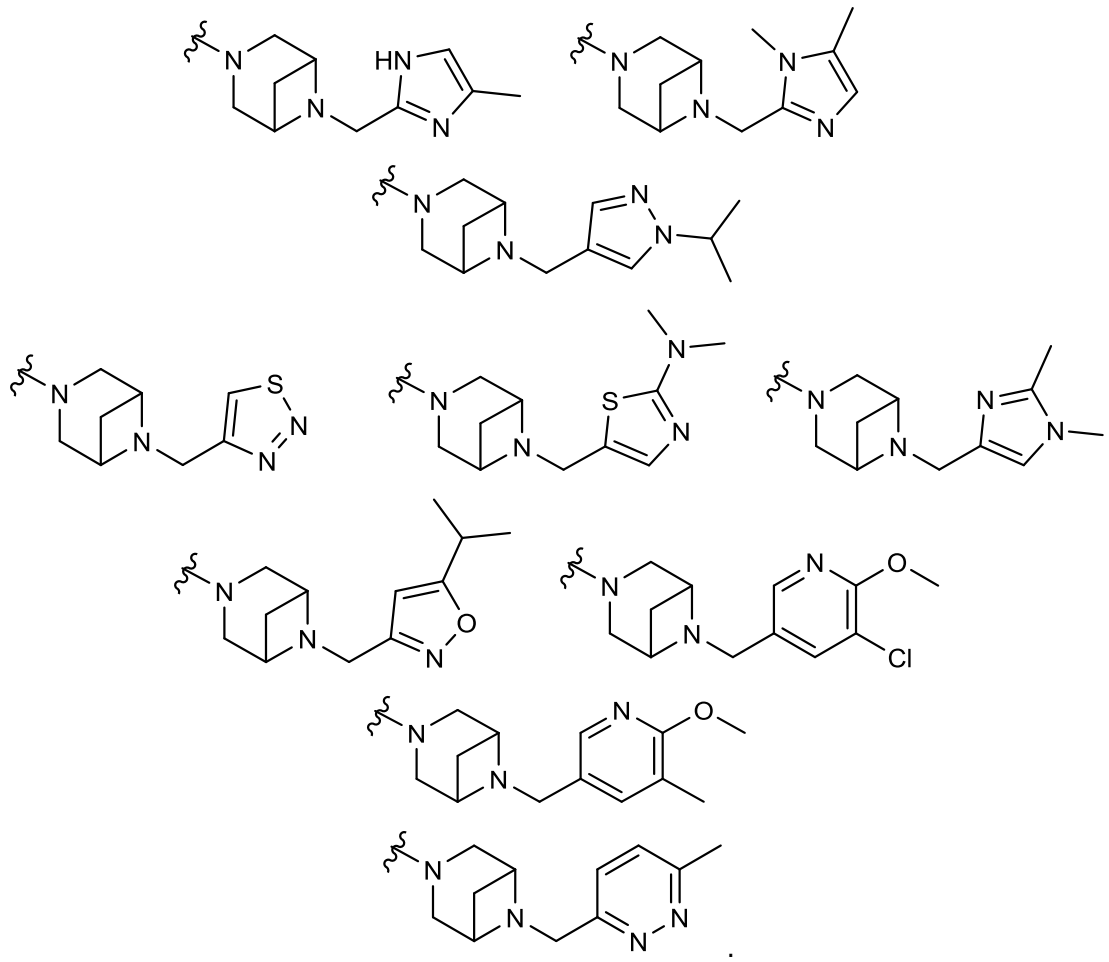
[00198] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una

forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

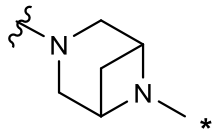




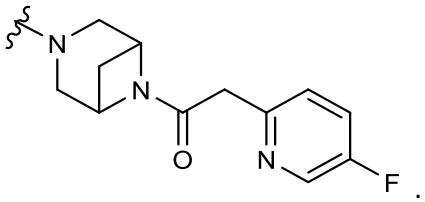




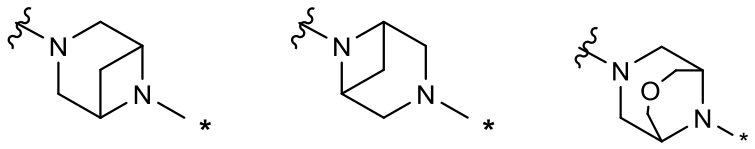
[00199] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi, y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, la porción alquilo no está sustituida. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



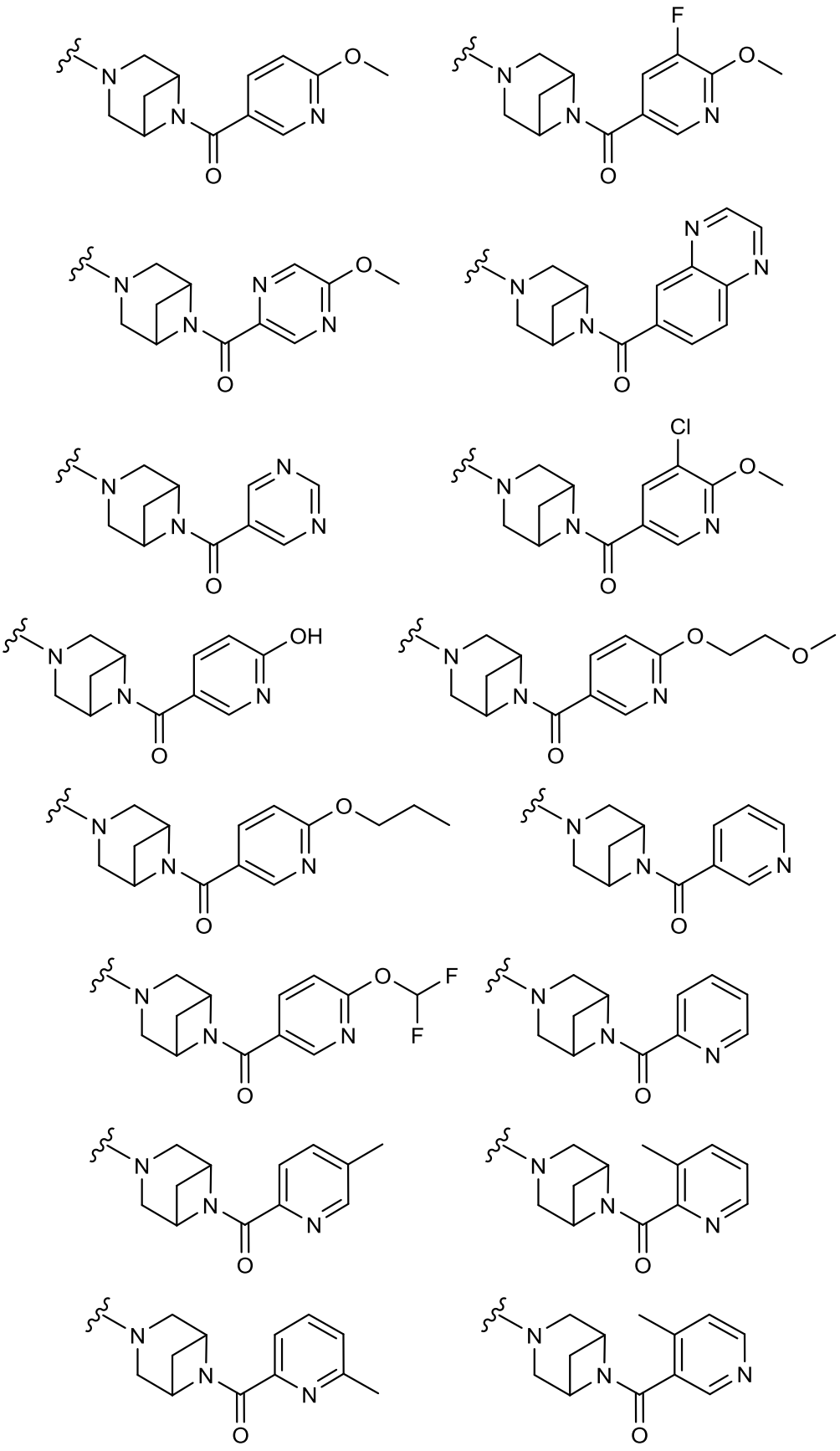
[00200] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

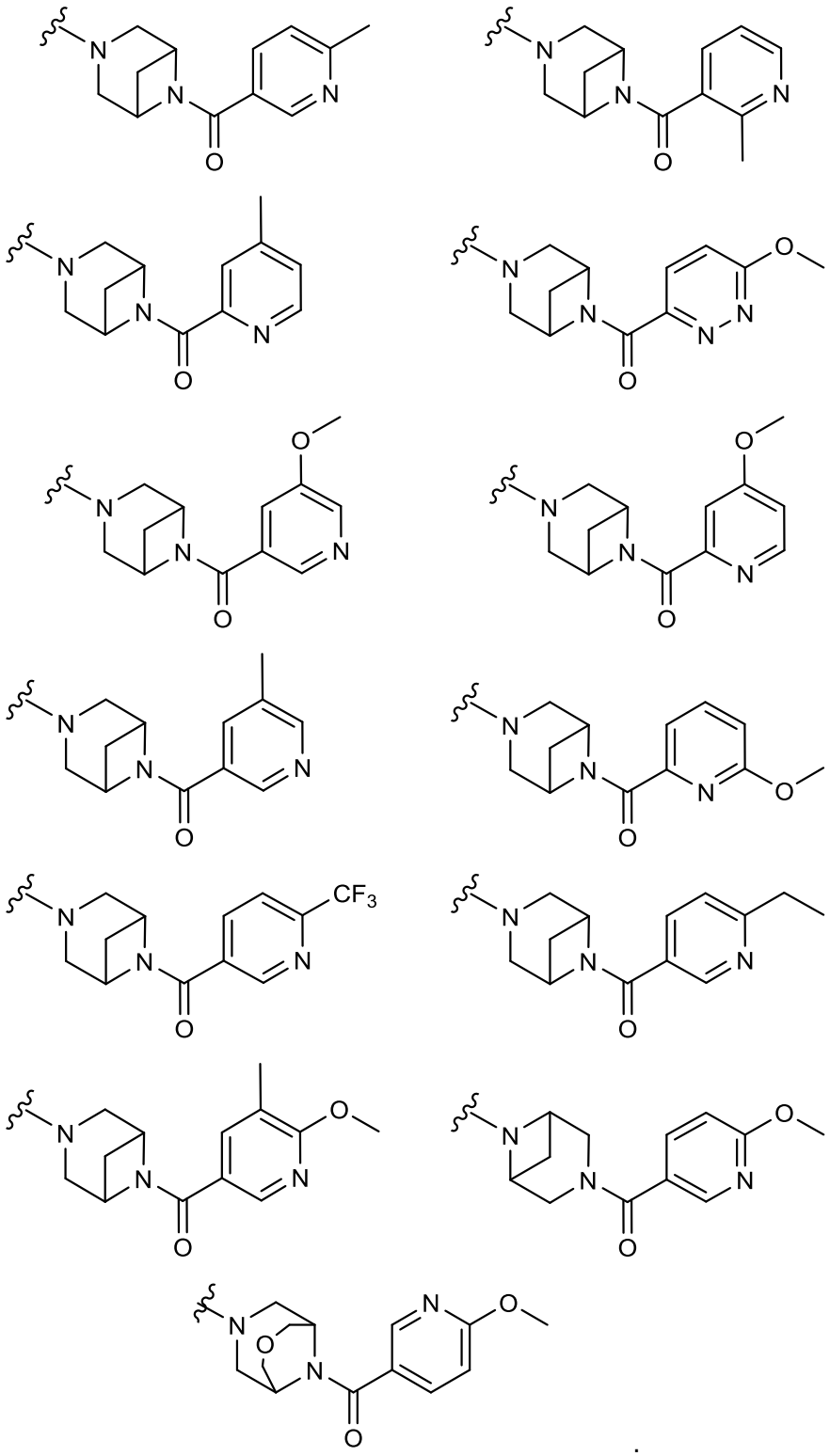


[00201] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2C(=O)$- en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi-. En una forma de realización, el Anillo D está representado por las estructuras:



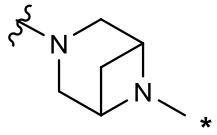
[00202] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



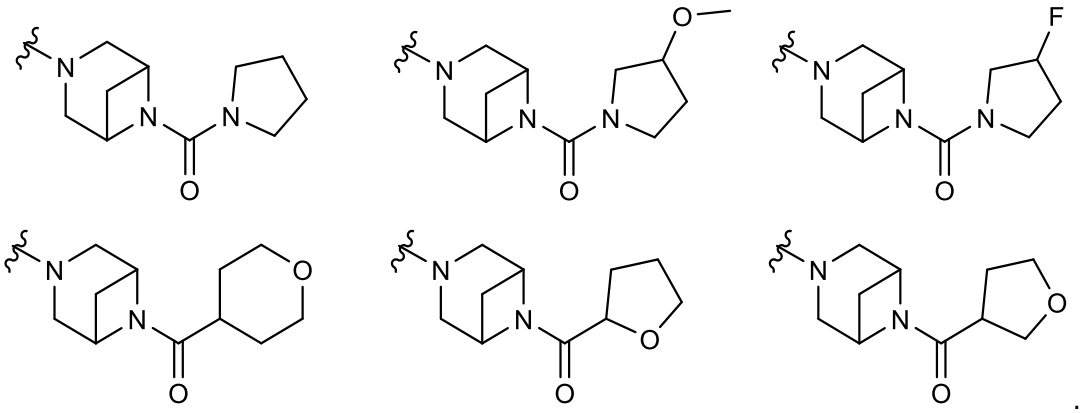


[00203] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno,

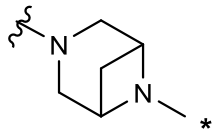
en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,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



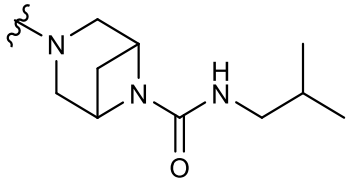
[00204] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



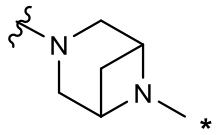
[00205] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es R^3R^4NC(=O)-, en donde R^3 es H o C1-C6 alquilo y R^4 es C1-C6 alquilo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



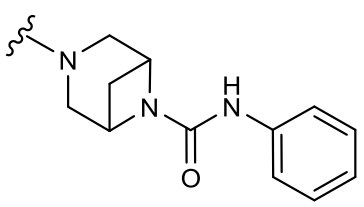
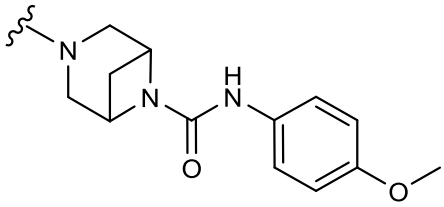
[00206] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



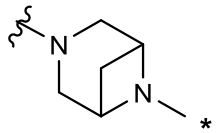
[00207] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $Ar^1N(R^3)C(=O)$- en donde Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido o está sustituido con C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



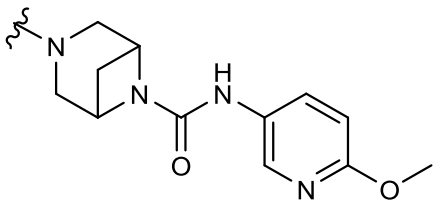
[00208] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

[00209] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2N(R^3)C(=O)$- en donde $hetAr^2$ y R^3 son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, $hetAr^2$ no está sustituido o está sustituido con C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

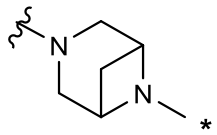


[00210] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

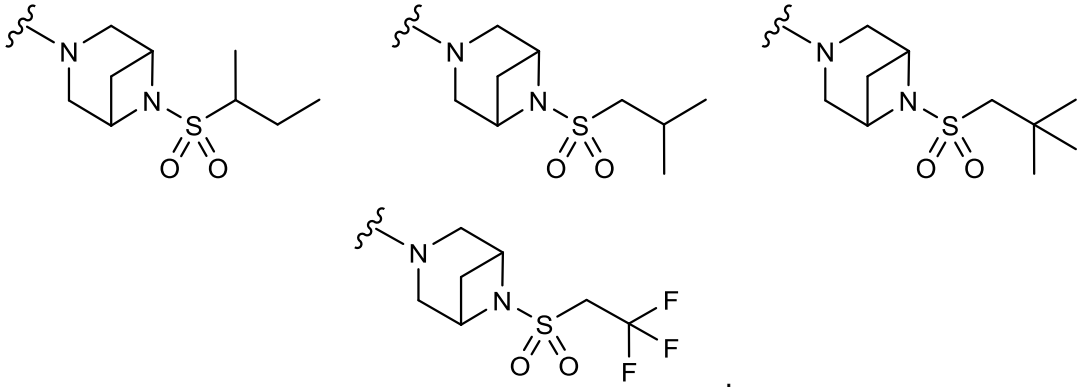


[00211] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente

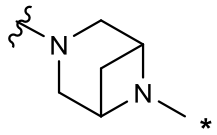
sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alquil)SO_2- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



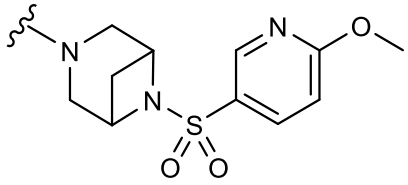
[00212] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



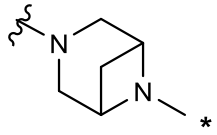
[00213] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hetAr$^2SO_2$-, en 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 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



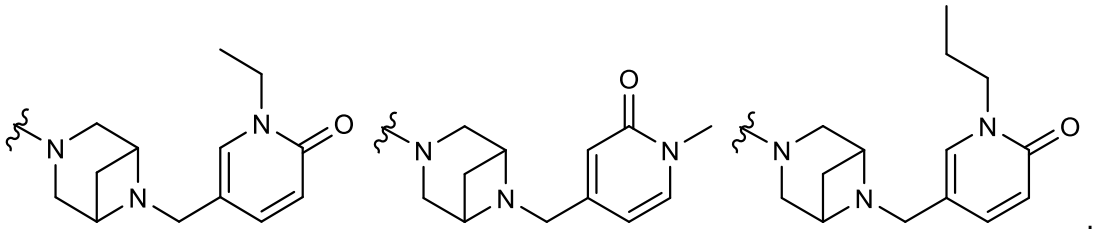
[00214] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



[00215] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es N-(C1-C6 alquil)piridinonilo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

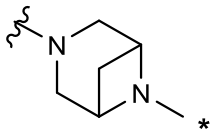


[00216] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

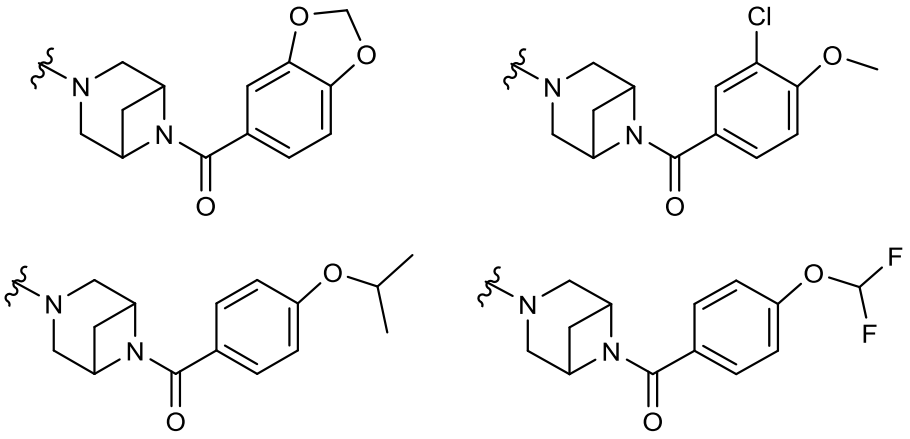


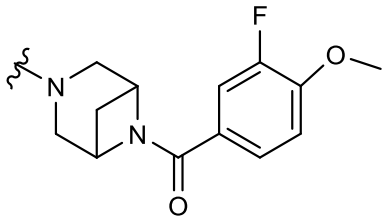
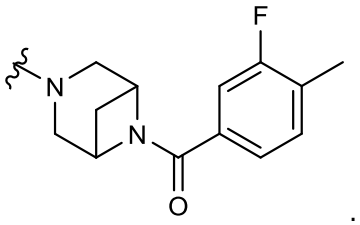
[00217] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo

heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $Ar^1C(=O)$- en donde Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 es fenilo 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), o Ar^1 es un anillo de fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene dos átomos de oxígeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

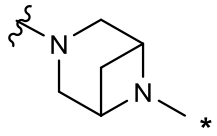


[00218] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

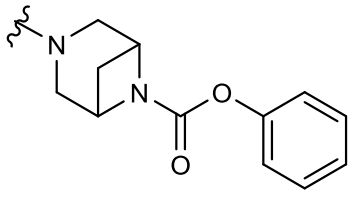


[00219] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es Ar^1O-C(=O)- en 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, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

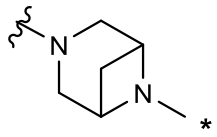


[00220] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

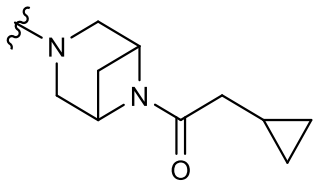


[00221] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y

E es C3-C6 cicloalquil)$CH_2C(=O)$-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

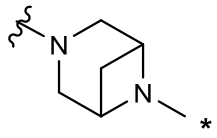


[00222] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

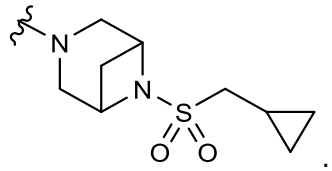


.

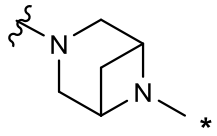
[00223] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C3-C6 cicloalquil)(C1-C3 alquil)SO_2-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



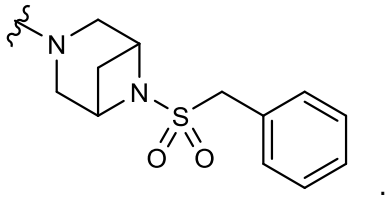
[00224] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



[00225] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2- en 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, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura

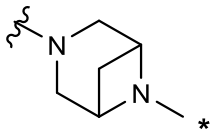


[00226] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

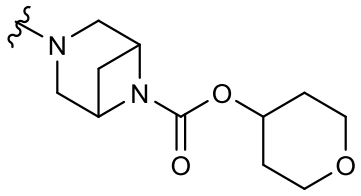


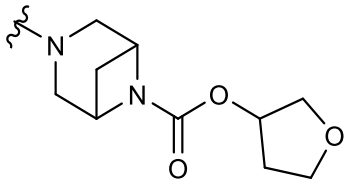
[00227] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y

E es hetCic^1-O-C(=O)-, en donde hetCic^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

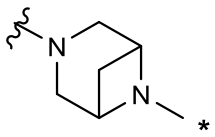


[00228] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

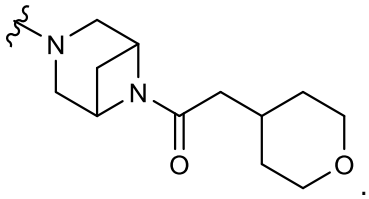




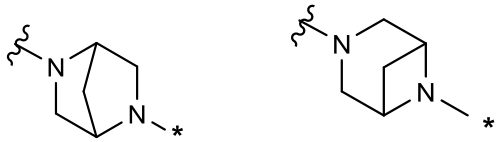
[00229] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hetCic^1-CH_2-C(=O)-, en donde hetCic^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



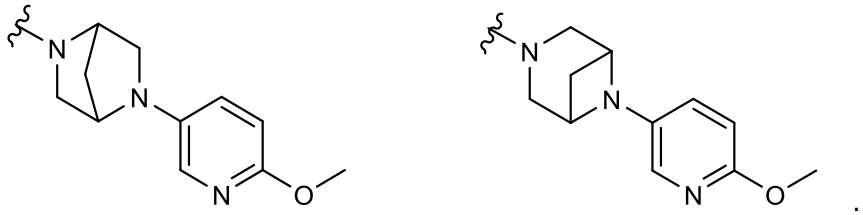
[00230] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



[00231] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2$, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con C1-C6 alcoxi. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, el Anillo D está representado por las estructuras:

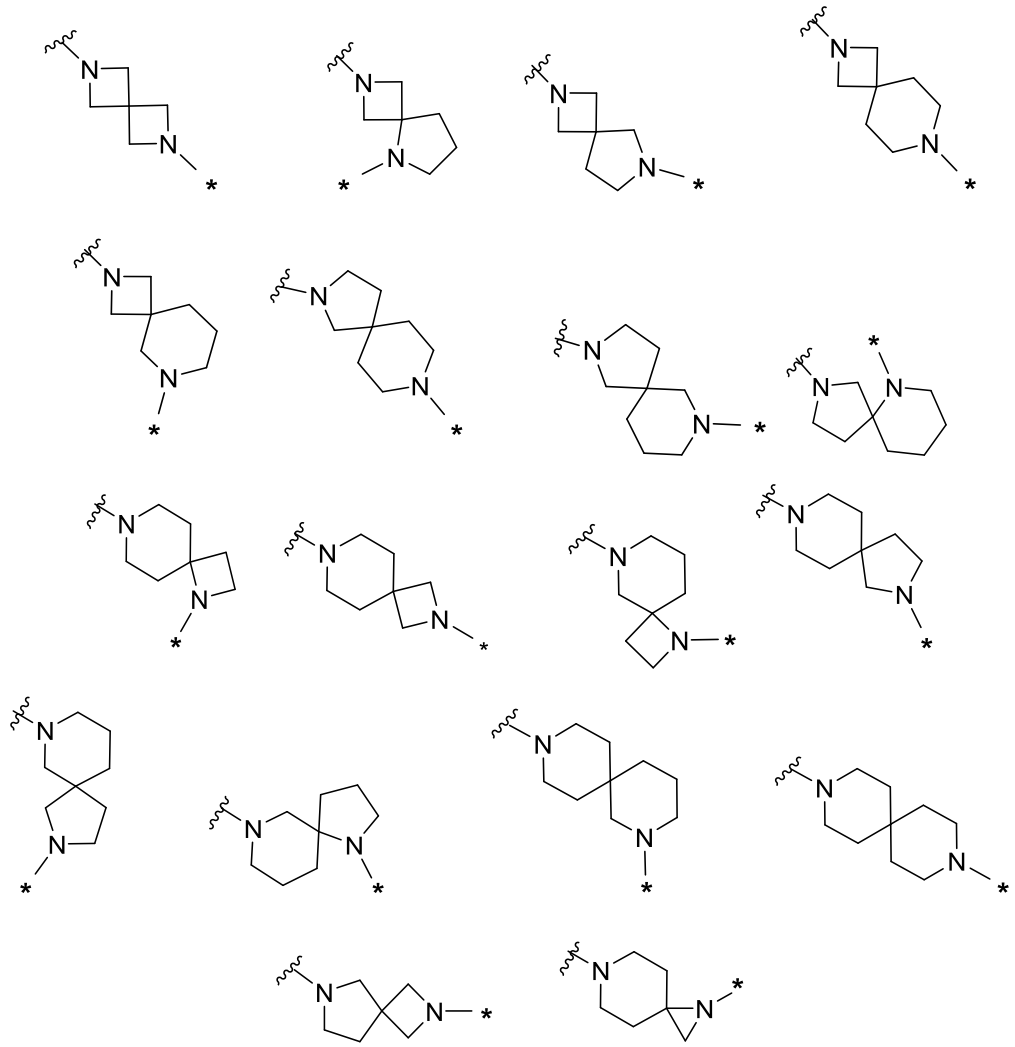


[00232] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00233] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. Como se usa en la

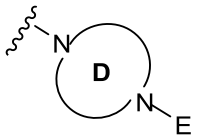
presente, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo", cuando el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado, significa que dichos átomos de nitrógeno del anillo son dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de la Fórmula **I,** en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo está unido al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el otro átomo de nitrógeno del anillo está unido al grupo E como se muestra en la Fórmula **I**. Los ejemplos no limitativos cuando el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo incluyen las siguientes estructuras:



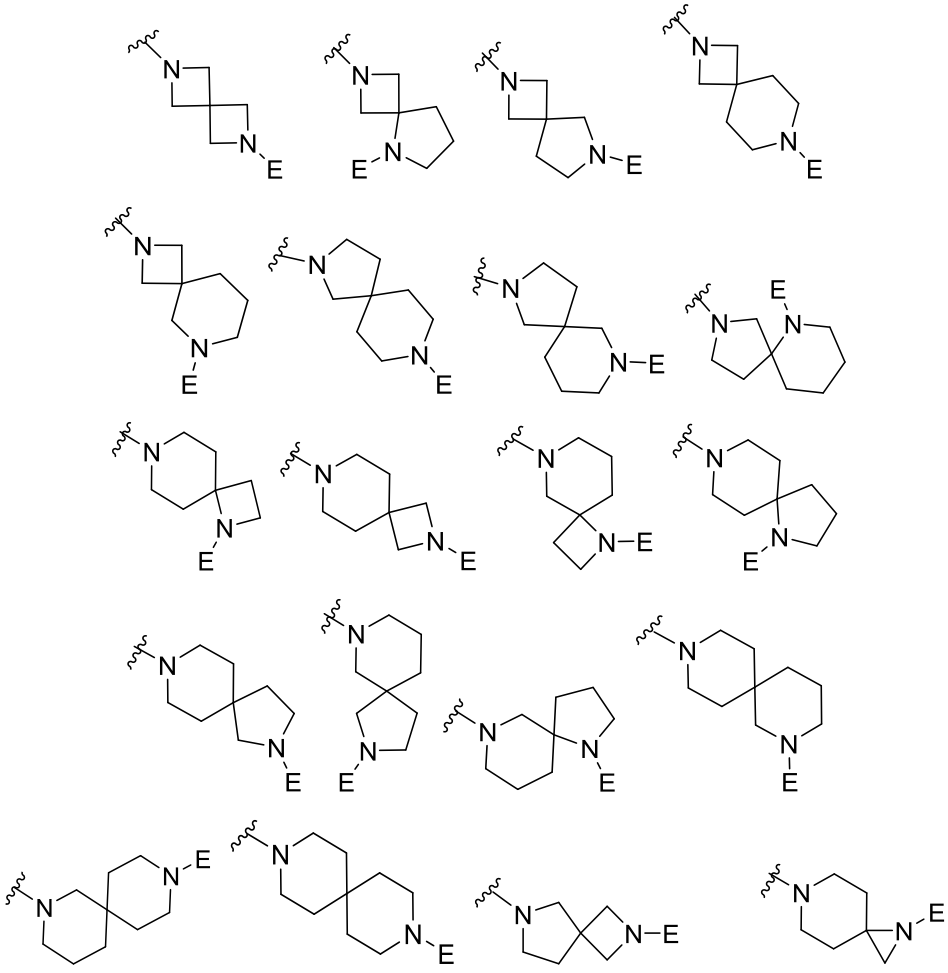
[00234] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido.

[00235] En una forma de realización, cuando el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, el Anillo D y la porción E de la Fórmula **I**, a saber,

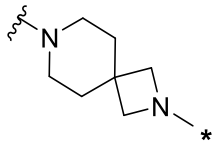


[00236] pueden ser representados por las estructuras no limitativas:



[00237] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que contiene X^1, X^2, X^3 y X^4, en donde cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido.

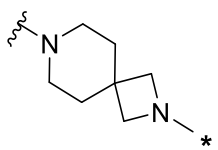
[00238] En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



[00239] 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 a E, en donde está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido.

[00240] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E se selecciona del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (d) (C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (l) $hetAr^2C(=O)$-, (o) $R^3R^4NC(=O)$-, (s) Ar^1SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-, (v) $Ar^1C(=O)$-, (cc) $hetAr^2$, y (dd) C3-C6 cicloalquilo, en donde $hetAr^2$, Ar^1, R^3 y R^4 son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido.

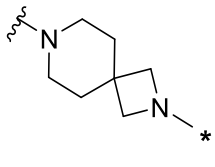
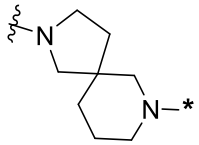
[00241] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo representados por la estructura:



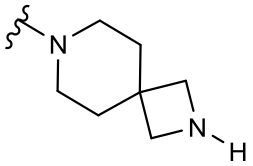
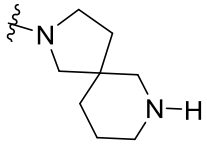
[00242] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados

independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E se selecciona del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (d) (C1-C6 alcoxi)C(=O)- y (o) $R^3R^4NC(=O)$-. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido.

[00243] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por las estructuras:

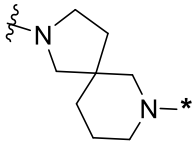



[00244] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

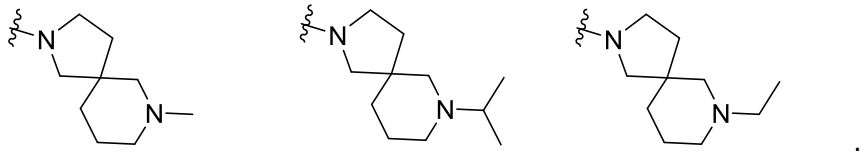



.

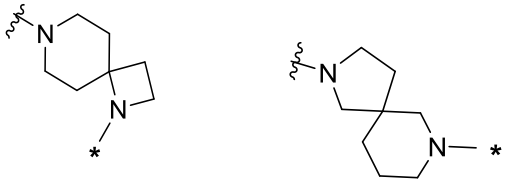
[00245] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



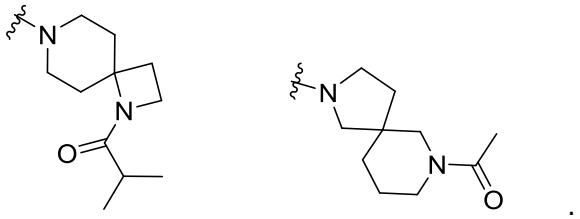
[00246] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00247] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por las estructuras:

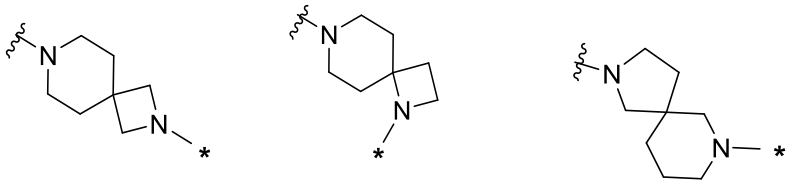


[00248] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

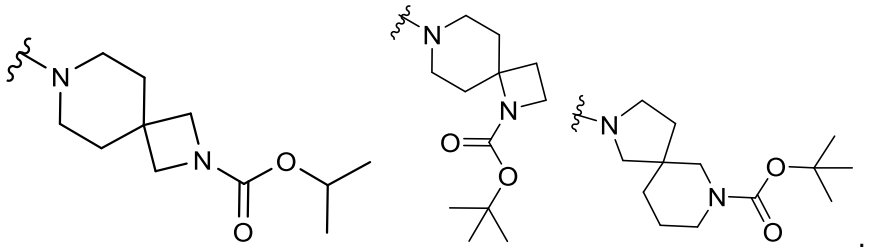


[00249] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3

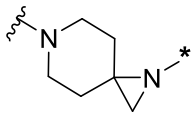
fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por las estructuras:



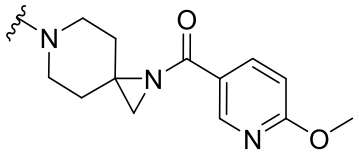
[00250] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



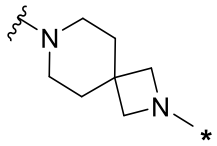
[00251] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2C(=O)$-, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, $hetAr^2$ 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, $hetAr^2$ es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con C1-C6 alcoxi. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



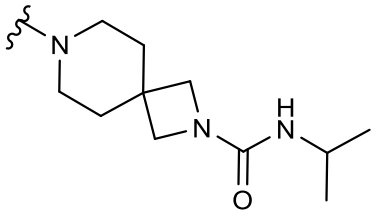
[00252] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



[00253] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $R^3R^4NC(=O)$- en donde R^3 y R^4 son como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, R^3 es H y R^4 es C1-C6 alquilo. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:

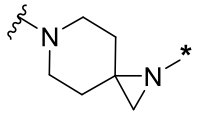


[00254] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

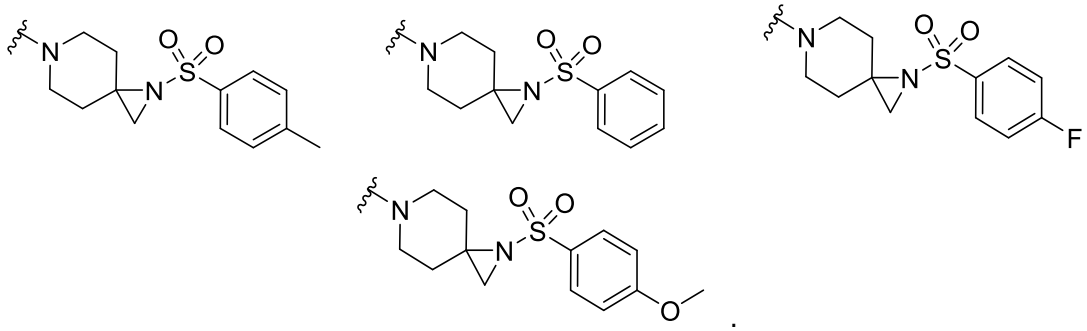


[00255] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es Ar^1SO_2- en donde Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 es

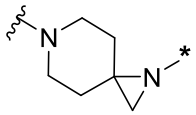
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



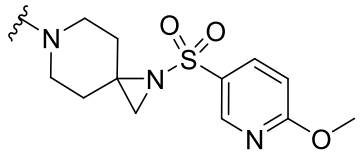
[00256] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00257] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2SO_2$-, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, $hetAr^2$ 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, $hetAr^2$ es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con C1-C6 alcoxi. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:

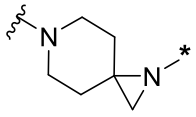


[00258] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

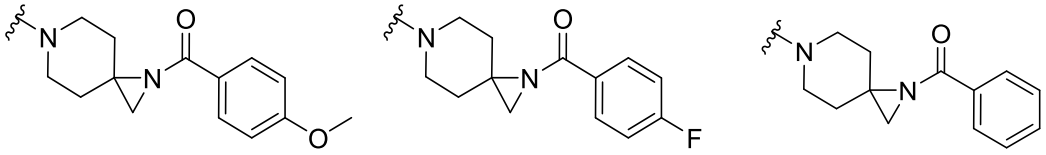


.

[00259] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $Ar^1C(=O)$- en donde Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 es fenilo 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, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



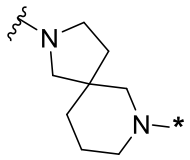
[00260] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



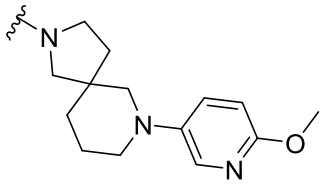
.

[00261] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente

sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es $hetAr^2$, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, $hetAr^2$ 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, $hetAr^2$ es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con C1-C6 alcoxi. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:

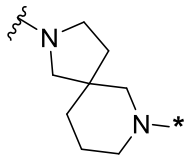


[00262] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



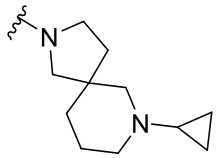
.

[00263] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es C3-C6 cicloalquilo. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



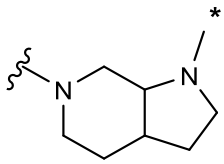
[00264] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo

que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



.

[00265] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. Como se usa en la presente, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo", cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado, significa que dichos átomos de nitrógeno del anillo son dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de la Fórmula **I,** en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo está unido al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el otro átomo de nitrógeno del anillo está unido al grupo E como se muestra en la Fórmula **I**. El anillo fusionado incluye sistemas de anillos fusionados 5,5, 5,6, 6,5 y 6,6. En una forma de realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:

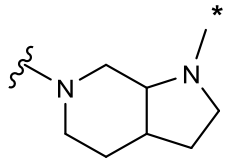


[00266] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido.

[00267] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente

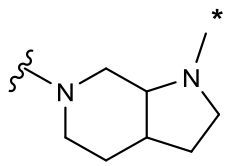
sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es como se define para la Fórmula **I**.

[00268] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno o (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

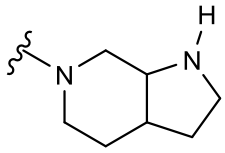


[00269] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido.

[00270] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:

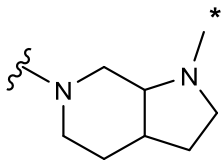


[00271] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

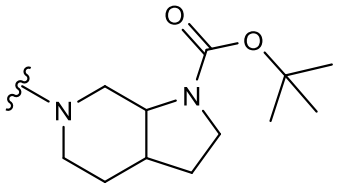


.

[00272] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. En una forma de realización, el Anillo D está representado por la estructura:



[00273] 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 a E. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



.

[00274] En una forma de realización, la Formula **I** incluye compuestos de la Fórmula **I-A**, en donde:

[00275] 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;

[00276] A es H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropilo, -CH_2CN o -$CH(CN)CH_3$;

[00277] B es

[00278] (a) hidrógeno,

[00279] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00280] (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00281] (d) dihidroxiC3-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00282] (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00283] (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH y en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00284] (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;

[00285] (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

[00286] (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-,

[00287] (j) $hetCic^a$,

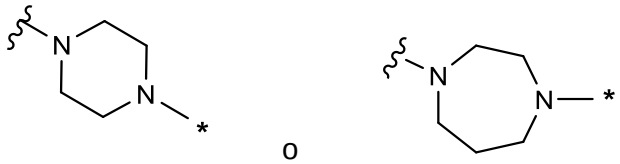
[00288] (k) C3-C6 cicloalquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

[00289] (l) (C1-C4 alquil)C(=O)O-C1-C6 alquil-, en donde cada una de las porciones C1-C4 alquilo y C1-C6 alquilo está opcional e independientemente sustituida con 1-3 fluoros, o

[00290] (m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alquilo, en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00291] $hetCic^a$- 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 alquil-, C1-C6 alcoxi, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, y fluoro, o en donde $hetCic^a$ está sustituido con oxo;

[00292] El Anillo D es



o

[00293] en donde la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión al grupo E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3

fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo;

[00294] E es

[00295] (a) hidrógeno,

[00296] (c) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00297] (d) (C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo,

[00298] (e) (hidroxi C2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00299] (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-,

[00300] (g) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, OH, y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O,

[00301] (h) Ar^1C1-C6 alquil-,

[00302] (i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo,

[00303] (j) hetAr^2C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[00304] (k) hetAr^2(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquilo o C1-C6 alcoxi,

[00305] (l) hetAr^2C(=O)-,

[00306] (m) hetCic^1C(=O)-,

[00307] (n) hetCic^1C1-C6 alquil-,

[00308] (o) R^3R^4NC(=O)-, o

[00309] (cc) hetAr^2;

[00310] Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (sustituido opcionalmente con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo, (R^pR^qN)C1-C6 alcoxi- en donde R^p y R^q son independientemente H o C1-C6 alquilo, y (hetAr^a)C1-C6 alquil- en donde hetAr^a es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo, o Ar^1 es un anillo de fenilo

fusionado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00311] $hetAr^2$ 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 anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 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), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo, OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi- y C3-C6 cicloalquilo;

[00312] $hetCic^1$ 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 halógeno; y

[00313] R^4 es C1-C6 alquilo.

[00314] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido.

[00315] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00316] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, A es CN.

[00317] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

[00318] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00319] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- 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.

[00320] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, B es (C1-C6 alcoxi)C2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00321] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, B es hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, la porción alquilo no está sustituida.

[00322] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- 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.

[00323] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es (C1-C6 alcoxi)C2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00324] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida.

[00325] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, E es Ar^1C1-C6 alquil-, $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00326] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, E es Ar^1C1-C6 alquil-, $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde Ar^1 es un fenilo no sustituido y $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo 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 de la Fórmula **I-A,** $hetAr^2$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo $hetAr^a$ 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).

[00327] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- 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 E es Ar^1C1-C6 alquil-, $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente

sustituida con 1-3 fluoros, o Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00328] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar^1C1-C6 alquil-, $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00329] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar^1C1-C6 alquil-, en donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-A**.

[00330] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-A**.

[00331] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; o E es Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi y Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-A**.

[00332] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; 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; y E es Ar^1C1-C6 alquil-, $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula **I-A**. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida.

[00333] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; 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; y E es Ar^1C1-C6 alquil-, en donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-A**. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida.

[00334] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; 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; y E es hetAr^{2}C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-A**. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida.

[00335] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; 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; y E es Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi y Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-A**. En una forma de realización, Ar^1 es un fenilo no sustituido. En una forma de realización, B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo no está sustituida.

[00336] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^2 es N; X^1, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o (hetCic^a)C1-C3 alquil-; y E es Ar^{1}C1-C6 alquil- o Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi, y hetCic^a y Ar^1 son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00337] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^2 es N; X^1, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi y Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-A**.

[00338] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^2 es N; X^1, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar^{1}C1-C6 alquil-, y Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-A**.

[00339] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D no está sustituido; X^2 es N; X^1, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (hetCic^a)C1-C3 alquil-; y E es Ar^{1}C1-C6 alquil-, y hetCic^a y Ar^1 son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00340] En una forma de realización, la Formula **I** incluye compuestos de la Fórmula **I-B**, en donde:

[00341] 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;

[00342] A es H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropilo, -CH_2CN o -CH(CN)CH_3;

[00343] B es

[00344] (a) hidrógeno,

[00345] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00346] (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00347] (d) dihidroxiC3-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00348] (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00349] (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH y en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00350] (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;

[00351] (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

[00352] (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-,

[00353] (j) $hetCic^a$,

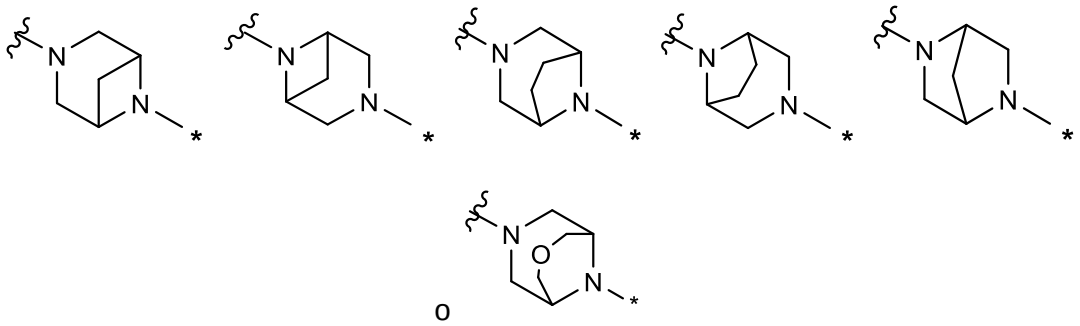
[00354] (k) C3-C6 cicloalquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

[00355] (l) (C1-C4 alquil)C(=O)O-C1-C6 alquil-, en donde cada una de las porciones C1-C4 alquilo y C1-C6 alquilo está opcional e independientemente sustituida con 1-3 fluoros, o

[00356] (m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alquilo, en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00357] $hetCic^a$- 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 alquil-, C1-C6 alcoxi, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, y fluoro, o en donde $hetCic^a$ está sustituido con oxo;

[00358] El Anillo D es



o

[00359] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo;

[00360] E es

[00361] (a) hidrógeno,

[00362] (b) C1-C6 alquilo,

[00363] (c) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-,

[00364] (d) (C1-C6 alquil)C(=O)-,

[00365] (e) (hidroxiC2-C6 alquil)C(=O)-,

[00366] (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-,

[00367] (g) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)-,

[00368] (h) Ar^1C1-C6 alquil-,

[00369] (i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo,

[00370] (j) hetAr^2C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[00371] (k) hetAr^2(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi,

[00372] (l) hetAr^2C(=O)-,

[00373] (m) hetCic^1C(=O)-,

[00374] (o) R^3R^4NC(=O)-,

[00375] (p) Ar^1R^3NC(=O)-,

[00376] (q) hetAr^2N(R^3)C(=O)-,

[00377] (r) (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde la porción alquilo está opcionalmente

sustituida con 1-3 fluoros,

[00378] (t) $hetAr^2SO_2$-,

[00379] (u) N-(C1-C6 alquil)piridinonilo,

[00380] (v) $Ar^1C(=O)$-,

[00381] (w) Ar^1O-C(=O)-,

[00382] (x) (C3-C6 cicloalquil)$CH_2C(=O)$-,

[00383] (y) (C3-C6 cicloalquil)(C1-C6 alquil)SO_2-,

[00384] (z) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-,

[00385] (aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-,

[00386] (bb) $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, o

[00387] (cc) $hetAr^2$;

[00388] Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (sustituido opcionalmente con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo, (R^pR^qN)C1-C6 alcoxi- en donde R^p y R^q son independientemente H o C1-C6 alquilo, y ($hetAr^a$)C1-C6 alquil- en donde $hetAr^a$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo, o Ar^1 es un anillo de fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00389] $hetAr^2$ 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 anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 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), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo, OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi- y C3-C6 cicloalquilo;

[00390] $hetCic^1$ 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 halógeno;

[00391] R^3 es H o C1-C6 alquilo; y

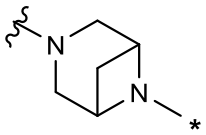
[00392] R^4 es C1-C6 alquilo.

[00393] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00394] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

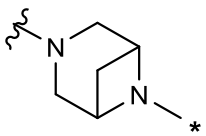
[00395] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, A es CN.

[00396] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, el Anillo D es



[00397] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

[00398] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, el Anillo D es



[00399] 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 a E, en donde el Anillo D no está sustituido.

[00400] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; hidroxiC2-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; $hetAr^1$C1-C3 alquil-; o ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-; en donde $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula I-**B**.

[00401] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es C1-C6 alquilo.

[00402] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- 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.

[00403] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es (C1-C6 alcoxi)C2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00404] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida.

[00405] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es como se define para la Fórmula I-**B**.

[00406] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-; en donde $hetCic^a$ es como se define para la Fórmula I-B.

[00407] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es C1-C6 alquilo.

[00408] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; y B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- 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, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00409] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; y B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

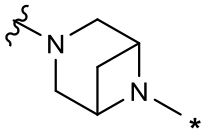
[00410] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; y B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00411] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; y B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es como se define para la Fórmula I-B. En una forma de realización, X^1 es N;

X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

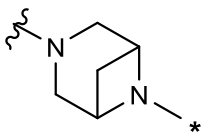
[00412] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; y B es (hetCic^a)C1-C3 alquil-; en donde hetCic^a es como se define para la Fórmula I-B. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00413] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y el Anillo D es



[00414] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

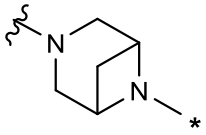
[00415] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es



[00416] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3

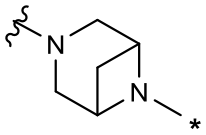
fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00417] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es



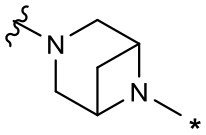
[00418] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00419] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es como se define para la Fórmula I-B; y el Anillo D es



[00420] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

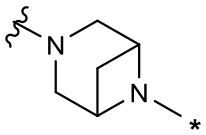
[00421] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-, en donde $hetCic^a$ es como se define para la Fórmula I-B; y el Anillo D es



[00422] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00423] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, E es $hetAr^2$C1-C6 alquil, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$-, o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde $hetAr^2$, Ar^1, y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. 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).

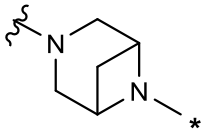
[00424] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00425] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

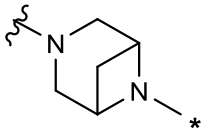
$hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde $hetAr^2$, Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00426] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00427] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

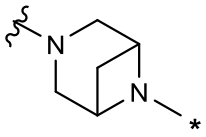
[00428] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00429] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2C(=O)$-, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es

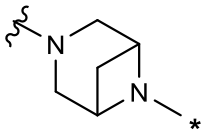
N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00430] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00431] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $Ar^1R^3NC(=O)$-, en donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

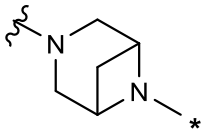
[00432] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00433] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es (C1-C6 alquil)SO_2-. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

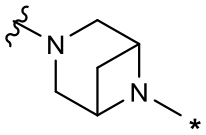
[00434] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-

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; el Anillo D es



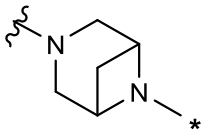
[00435] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde $hetAr^2$, Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00436] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



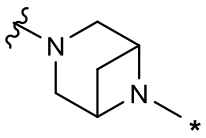
[00437] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde $hetAr^2$, Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00438] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; 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



[00439] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde $hetAr^2$, Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

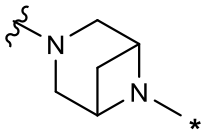
[00440] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



[00441] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde $hetAr^2$, Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma

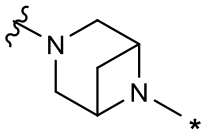
de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00442] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (hetCic^a)C1-C3 alquil-, en donde hetCic^a es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



[00443] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^{2}C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, hetAr^{2}C(=O)-, Ar^{1}R^{3}NC(=O)- o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde hetAr^2, Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

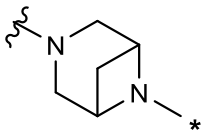
[00444] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[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, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^{2}C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B.** En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, hetAr^2 es un anillo de

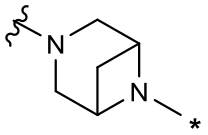
heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00446] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; 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



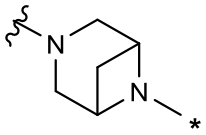
[00447] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2C(=O)$-, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. 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, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00448] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; 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



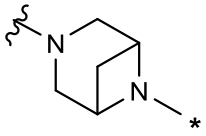
[00449] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $Ar^1R^3NC(=O)$-, en donde Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00450] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; 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



[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, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es (C1-C6 alquil)SO_2-. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

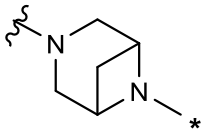
[00452] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[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, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados

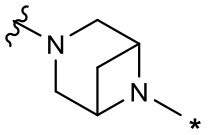
independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- o (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde $hetAr^2$, Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00454] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



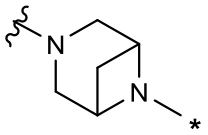
[00455] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B.** En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. 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, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00456] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00457] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2C(=O)$-, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, dicho Anillo D no está sustituido. 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, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

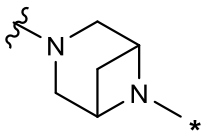
[00458] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00459] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $Ar^1R^3NC(=O)$-, en donde Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

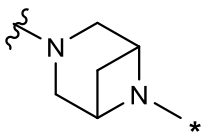
[00460] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-

opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



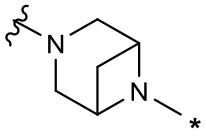
[00461] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es (C1-C6 alquil)SO_2-. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00462] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2, X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N, y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-; el Anillo D es



[00463] 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 a E; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o $hetAr^2$C(=O), en donde $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

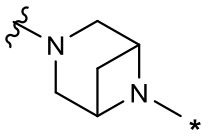
[00464] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2, X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N, y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-; el Anillo D es



[00465] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo

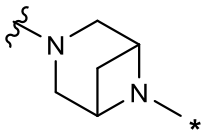
que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, en donde $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo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

[00466] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2, X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N, y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-; el Anillo D es



[00467] 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 a E; y E es $hetAr^2$C(=O), en donde $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

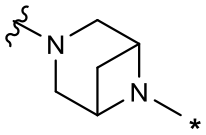
[00468] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[00469] 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 a E; y E es $Ar^1N(R^3)C(=O)$ y Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

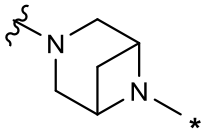
[00470] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en

donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



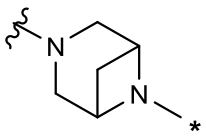
[00471] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E; y E es hetAr^{2}C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o hetAr^{2}C(=O), y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00472] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; 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



[00473] 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 a E; y E es hetAr^{2}C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

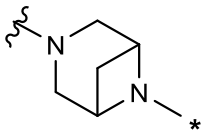
[00474] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[00475] 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 a E; y E es hetAr^{2}C(=O)- y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de

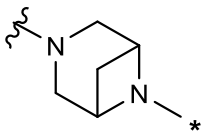
realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00476] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; 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



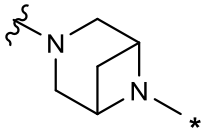
[00477] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00478] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; 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



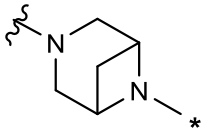
[00479] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00480] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



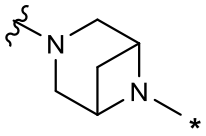
[00481] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B.** En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. 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, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00482] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



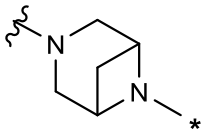
[00483] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C(=O)-, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. 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, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00484] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hetAr^{1}C1-C3 alquil-, en donde hetAr^1 es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



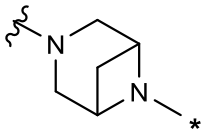
[00485] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es Ar^{1}R^{3}NC(=O)-, en donde Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00486] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es hetAr^{1}C1-C3 alquil-, en donde hetAr^1 es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



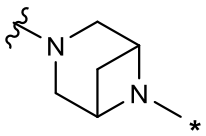
[00487] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es (C1-C6 alquil)SO_2-. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00488] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (hetCic^a)C1-C3 alquil-, en donde hetCic^a es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



[00489] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B.** En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. 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, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

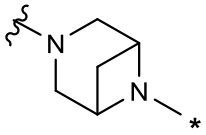
[00490] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-, en donde $hetCic^a$ es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



[00491] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $hetAr^2$C(=O)-, en donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. 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

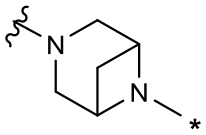
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00492] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (hetCic^a)C1-C3 alquil-, en donde hetCic^a es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



[00493] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es $Ar^1R^3NC(=O)$-, en donde Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00494] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH, o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; A es CN; B es (hetCic^a)C1-C3 alquil-, en donde hetCic^a es como se define para la Fórmula I-B; el Anillo D es



[00495] 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 a E, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo; y E es (C1-C6 alquil)SO_2-. En una forma de realización, el Anillo D no está sustituido. En una forma de realización, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

[00496] En una forma de realización, la Fórmula **I** incluye compuestos de la Fórmula **I-C**, en donde:

[00497] 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;

[00498] A es H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropilo, -CH_2CN o -$CH(CN)CH_3$;

[00499] B es

[00500] (a) hidrógeno,

[00501] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00502] (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00503] (d) dihidroxiC3-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00504] (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00505] (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00506] (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;

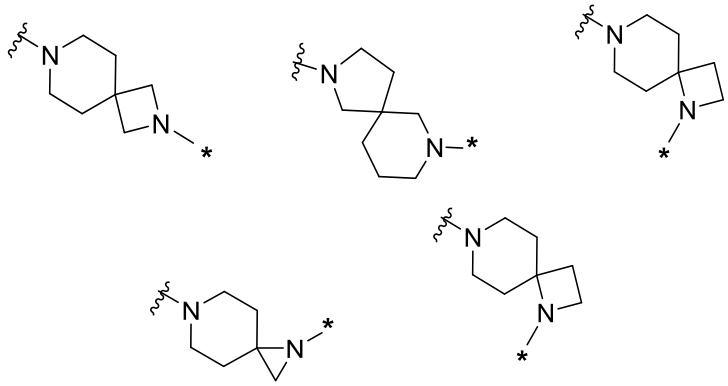
[00507] (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-,

[00508] (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-, o

[00509] (j) $hetCic^a$,

[00510] $hetCic^a$ 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-;

[00511] El Anillo D es



[00512] 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 a E;

[00513] E es

[00514] (a) hidrógeno,

[00515] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00516] (d) (C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo,

[00517] (f) (C1-C6 alcoxi)C(=O),

[00518] (l) $hetAr^2C(=O)$-,

[00519] (o) $R^3R^4NC(=O)$-,

[00520] (s) Ar^1SO_2-,

[00521] (t) $hetAr^2SO_2$-,

[00522] (v) $Ar^1C(=O)$-,

[00523] (cc) $hetAr^2$, o

[00524] (dd) C3-C6 cicloalquilo;

[00525] R^3 es H o C1-C6 alquilo; y

[00526] R^4 es C1-C6 alquilo.

[00527] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00528] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN.

[00529] 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.

[00530] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- 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.

[00531] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, B es (C1-C6 alcoxi)C2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00532] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, B es hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida.

[00533] 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 alcoxi)C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00534] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^2 es N; X^1, 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; y E es (C1-C6 alcoxi)C(=O)-.

[00535] 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- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, la porción alquilo del grupo B no está sustituida.

[00536] 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.

[00537] 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.

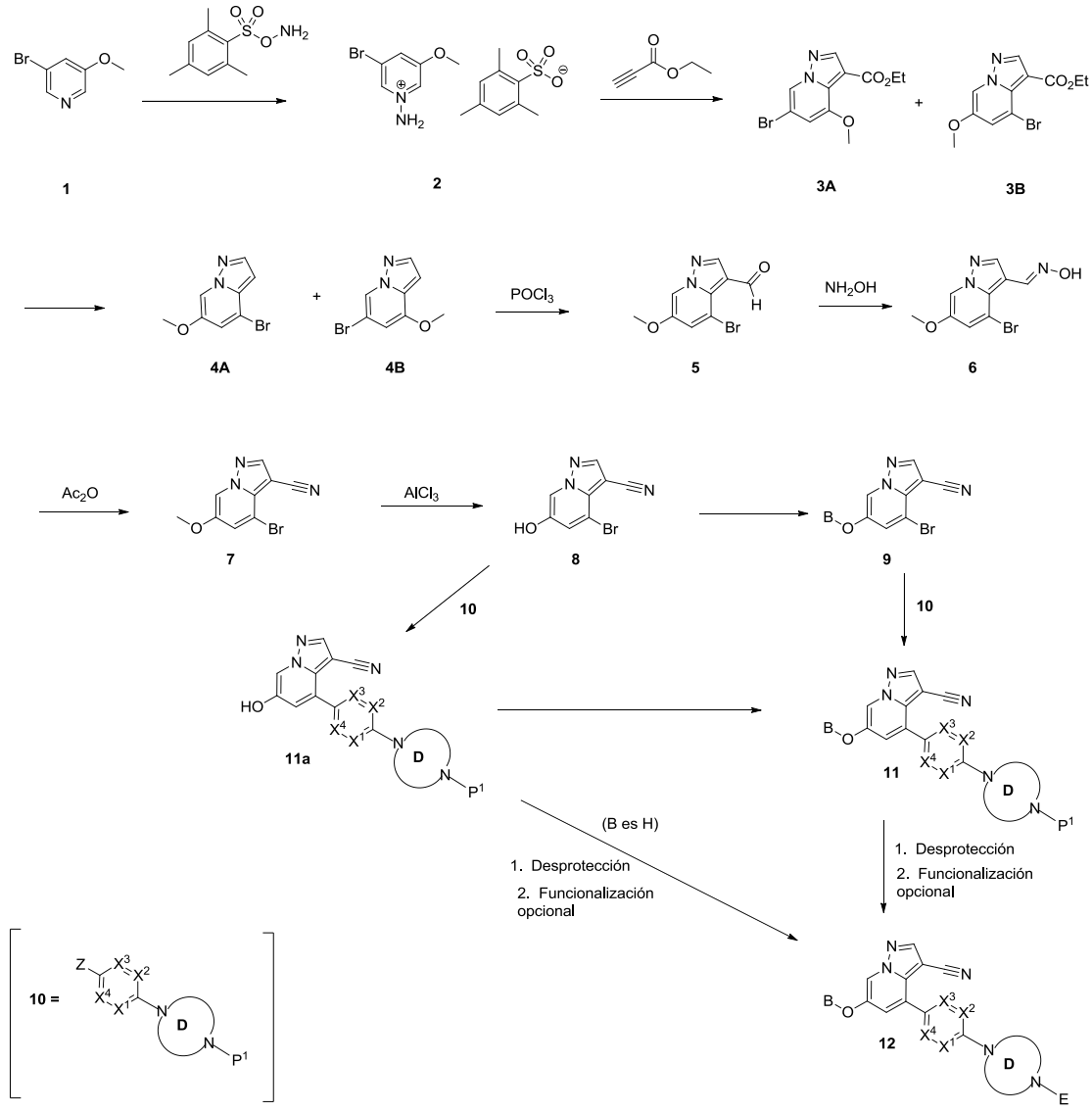
[00538] En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula **I** incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-561 y los estereoisómeros y sus sales y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización, los compuestos de los Ejemplos 1-561 están en la forma de base libre. En una forma de realización, los compuestos de los Ejemplos 1-561 son diclorhidrato y sales de ácido trifluoroacético.

[00539] 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.

[00540] 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 radiactivos o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

[00541] A los fines ilustrativos, los Esquemas 1-6 muestran métodos generales para preparar los compuestos proporcionados en la presente así como intermediarios clave. Para obtener una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Las personas del oficio de nivel medio tendrán en cuenta que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque los materiales de inicio y los reactivos específicos se representan en los Esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de inicio y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de 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

[00542] El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **12** en donde A es CN, y B, $X^{1,}$ $X^{2,}$ $X^{3,}$ X^{4}, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00543] 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

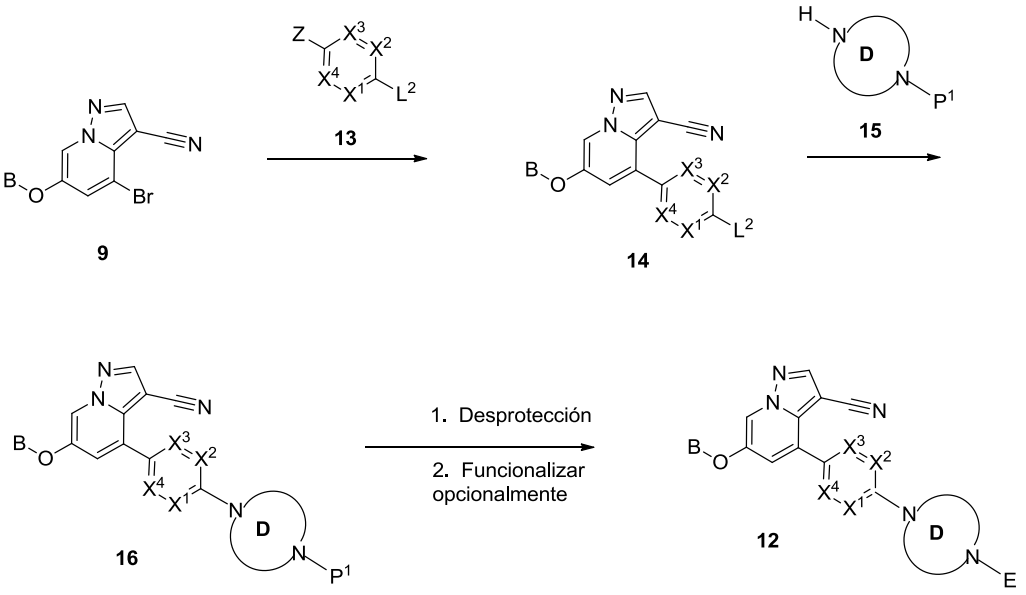
recristalización o mediante cromatografía, para aislar el compuesto **4A** como el isómero secundario y el compuesto **4B** como el isómero principal. Después del aislamiento, el compuesto **4A** puede tratarse con $POCl_3$ para obtener el compuesto **5.** El grupo formilo se puede convertir en un grupo 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**.

[00544] Para preparar el compuesto **12** en donde B es hidrógeno, el compuesto **12** se puede preparar mediante el acoplamiento del compuesto **8** con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico (en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; P^1 es un grupo protector amino; 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). El grupo protector P^1 en el 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** en donde B es hidrógeno y E es hidrógeno. Alternativamente, el Anillo D desprotegido puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) para introducir el grupo E en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **12** en donde B es hidrógeno y E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es hidrógeno.

[00545] Alternativamente, para preparar el compuesto **12** en donde 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 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-OH, dihidroxiC3-C6 alquil-OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-OH en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, $hetAr^1$C1-C3 alquil-OH, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-OH, ($hetCic^a$)C1-C3alquil-OH, o $hetCic^a$-OH, en donde $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula **I**, y en donde cada uno de dichos

reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector, en condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo, PPh_3 y diisopropil azodicarboxilato) para obtener el compuesto **11**. El compuesto **12** se puede preparar luego a partir del compuesto **11** como se describe anteriormente, seguido de la eliminación del grupo protector en B en caso de estar presente.

[00546] Como proceso alternativo para preparar el compuesto **12** en donde B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **9** se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **8** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X, dihidroxiC3-C6 alquil-X, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, o $hetCic^a$-X, en donde $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula **I** y X es un grupo o átomo saliente (tal como un haluro o triflato), en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como el carbonato de potasio), 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). Por ejemplo, cuando B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto 9 puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto **8** con C1-C6 alquil-X, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y 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). El compuesto **12** se puede preparar luego a partir del compuesto **11** como se describe anteriormente, seguido de la eliminación del grupo protector en B en caso de estar presente.



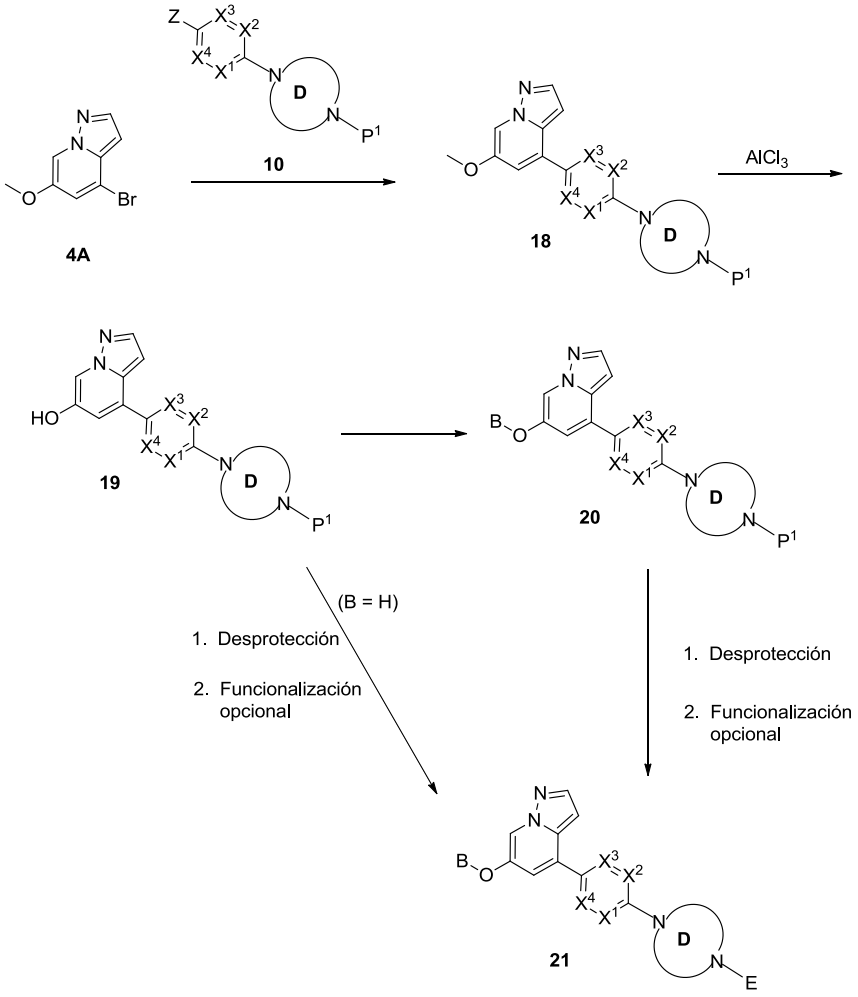
ESQUEMA 2

[00547] El Esquema 2 muestra otro esquema general para la síntesis del compuesto **12** en donde A es CN, y B, $X^{1,}$ $X^{2,}$ $X^{3,}$ X^4, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00548] 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 éster borónico **13** correspondiente (en 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 donde el Anillo D es como se define para la Fórmula **I**, y P^1 es un grupo protector amino, en condiciones de S_NAr apropiadas (por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 y a temperatura elevada).

[00549] El grupo protector P^1 en el Anillo D del compuesto **16** se puede eliminar en condiciones estándar (por ejemplo, un grupo Boc se puede eliminar tratando el compuesto **1** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para obtener el compuesto **12**, en donde E es H. Alternativamente, el Anillo D desprotegido puede funcionalizarse (es

decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) para introducir el grupo E en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **12** en donde E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es H.



ESQUEMA 3

[00550] El Esquema 3 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **21** en donde A es H, y B, $X^{1,}$ $X^{2,}$ $X^{3,}$ X^4, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00551] 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 (en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; P^1 es un grupo protector amino; 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

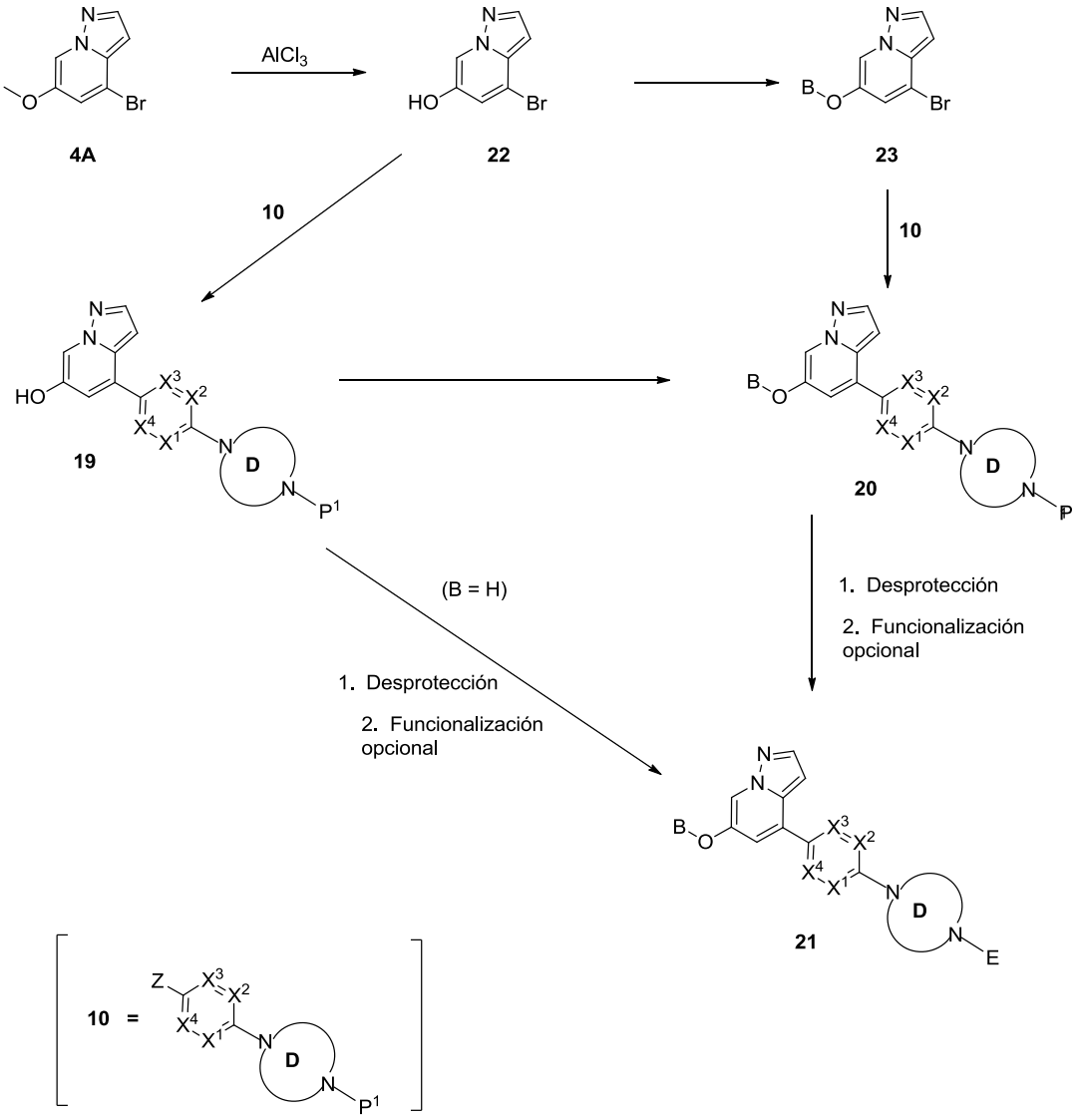
apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas. El compuesto **19** se puede preparar al tratar el compuesto **18** con tricloruro de aluminio.

[00552] Para preparar el compuesto **21** en donde B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **20** se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **19** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X, dihidroxiC3-C6 alquil-X, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3alquil-X, o $hetCic^a$-X, en donde $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula **I** y X es un grupo o átomo 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). 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 un C1-C6 alquil-X, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato. El grupo protector P^1 en el Anillo D del compuesto **20** se puede eliminar en condiciones estándar (por ejemplo, un grupo Boc se puede eliminar tratando el compuesto **20** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para obtener el compuesto **21**, en donde E es H. Alternativamente, el Anillo D desprotegido del compuesto **21** puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) para introducir el grupo E en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **21** en donde E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es H.

[00553] Alternativamente, para preparar el compuesto **21** en donde B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **19** se puede hacer reaccionar con un reactivo tal como C1-C6 alquil-OH opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-OH, dihidroxiC3-C6 alquil-OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-OH en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, $hetAr^1$C1-C3 alquil-OH, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-OH, ($hetCic^a$)C1-C3alquil-OH, o $hetCic^a$-OH, en donde $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula **I**, en donde cada uno de dichos reactivos

está opcionalmente sustituido con un grupo protector, en condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo, PPh_3 y diisopropil azodicarboxilato) para obtener el compuesto **20**. El compuesto **21** se puede preparar luego a partir del compuesto **20** como se describe anteriormente, seguido de la eliminación del grupo protector en B en caso de estar presente.

[00554] 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

[00555] El Esquema 4 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del compuesto **21** en donde A es H, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D y E son como se

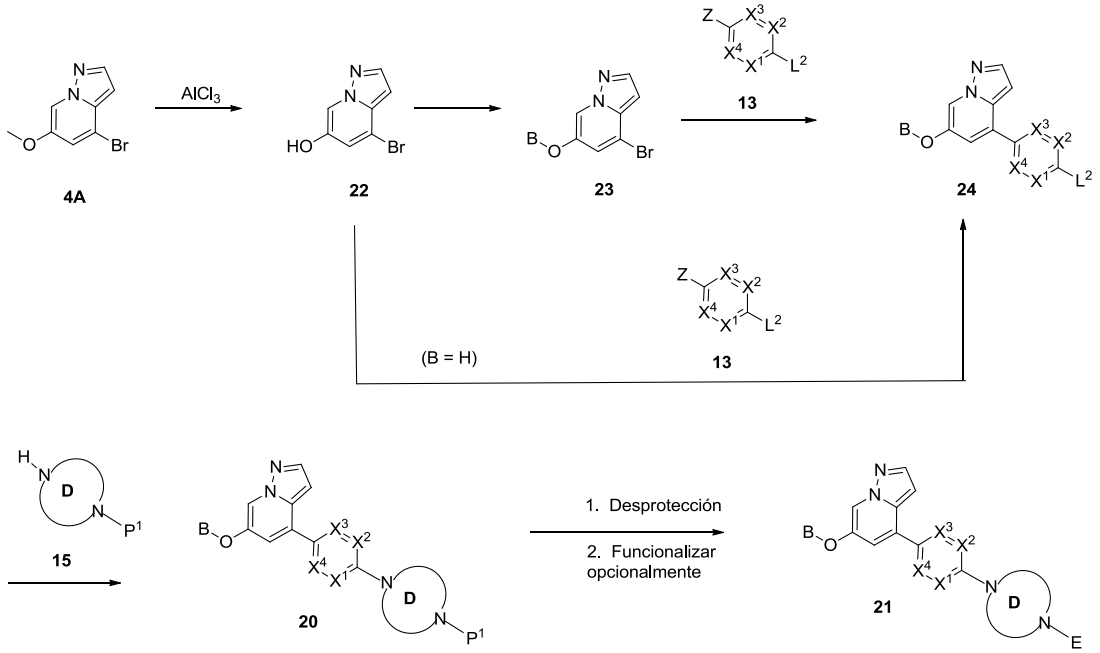
definen para la Fórmula **I.**

[00556] 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.

[00557] Para preparar el compuesto **21** en donde B es hidrógeno, el compuesto **19** se puede preparar mediante el acoplamiento del compuesto **22** con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico (en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; P^1 es un grupo protector amino; 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). El compuesto **21** se puede preparar a partir del compuesto **19** de acuerdo con el proceso descrito para el Esquema 3.

[00558] Alternativamente, para preparar el compuesto **21** en donde B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **23** se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **22** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X, dihidroxiC3-C6 alquil-X, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, o $hetCic^a$-X, en donde $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula **I** y X es un grupo o átomo 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). Por ejemplo, cuando B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto **23** puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto **22** con un C1-C6 alquil-X, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y 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.

[00559] Alternativamente, para preparar el compuesto **21** en donde B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **19** se puede hacer reaccionar con un reactivo tal como C1-C6 alquil-OH opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-OH, dihidroxiC3-C6 alquil-OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-OH en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, hetAr^{1}C1-C3 alquil-OH, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-OH, (hetCic^a)C1-C3alquil-OH, o hetCic^a-OH, en donde hetAr^1 y hetCic^a son como se definen para la Fórmula **I**, en donde cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector, en condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo, PPh_3 y diisopropil azodicarboxilato) para obtener el compuesto **20**. El compuesto **21** se puede preparar luego a partir del compuesto **20** como se describe para el Esquema 3, seguido de la eliminación del grupo protector en B en caso de estar presente.



ESQUEMA 5

[00560] El Esquema 5 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del compuesto **21** en donde A es H, y B, $X^{1,}$ $X^{2,}$ $X^{3,}$ X^4, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00561] 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.

[00562] Para preparar el compuesto **21** en donde B es como se define para la

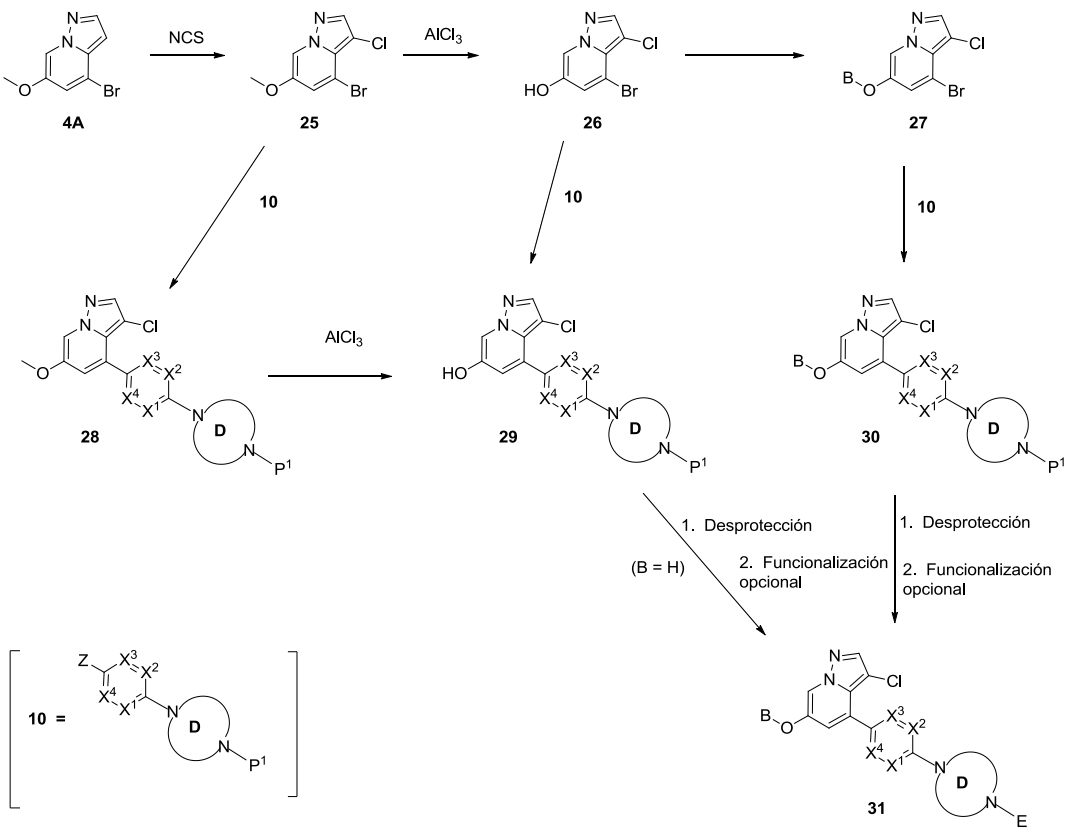
Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **23** se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **22** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X, dihidroxiC3-C6 alquil-X, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, hetAr^1C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, (hetCic^a)C1-C3 alquil-X, o hetCic^a-X, en donde hetAr^1 y hetCic^a son como se definen para la Fórmula **I** y X es un grupo o átomo 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). 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 un C1-C6 alquil-X, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato.

[00563] El compuesto **24** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **23** con el éster borónico **13** (en 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).

[00564] Para preparar el compuesto **21** en donde B es hidrógeno, el compuesto **24** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **22** directamente con el compuesto **13** como se describe anteriormente.

[00565] El compuesto **20** se puede preparar mediante el acoplamiento del compuesto **24** con el compuesto **15**, en donde P^1 es un grupo protector amino, en condiciones de S_NAr apropiadas (por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 y a temperatura elevada).

[00566] El compuesto **21** se puede preparar a partir del compuesto **20** de acuerdo con el proceso descrito para el Esquema 3.



ESQUEMA 6

[00567] El Esquema 6 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **31** en donde A es Cl, y B, $X^{1,}$ $X^{2,}$ $X^{3,}$ X^{4}, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00568] 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.

[00569] El compuesto **26** se puede preparar al tratar el compuesto **25** con tricloruro de aluminio.

[00570] Para preparar el compuesto **31** en donde B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **27** se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **26** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X, dihidroxiC3-C6 alquil-X, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X en donde R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula **I**, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, o $hetCic^a$-X, en donde $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula **I** y X es un grupo o átomo 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). 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 un C1-C6 alquil-X, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato.

[00571] Los compuestos **28** (en donde el grupo B es metilo), **29** (en donde el grupo B es hidrógeno) y **30** (en donde el grupo B es diferente de hidrógeno) se pueden preparar mediante el acoplamiento de los compuestos **25**, **26** y **27**, respectivamente, con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico (en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; P^1 es un grupo protector amino; 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).

[00572] El grupo protector P^1 en el Anillo D del compuesto **29** o **30** se puede eliminar en condiciones estándar (por ejemplo, un grupo Boc se puede eliminar tratando el compuesto **29** o **30** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para obtener el compuesto **31**, en donde E es H. Alternativamente, el Anillo D desprotegido puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) para incluir el grupo E en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **31** en donde E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es H.

[00573] El Anillo D de los compuestos **12, 21** y **31** descritos en los Esquemas 1-6 puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) para incluir un grupo E, en 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 que un compuesto de la Fórmula **12**, **21** o **31** en donde E es hidrógeno se hace reaccionar o se trata con un reactivo apropiado para proporcionar un compuesto de la Fórmula **12**, **21** o **31** en donde E es como se define para la Fórmula **I**, diferente de hidrógeno.

[00574] Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula **I** en donde E es (C1-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (hidroxi C2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (C1-C6 alcoxi)C(=O)-; (C3-C6 cicloalquil)C(=O)- (en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O); Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- (en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, o C1-C6 alcoxi); $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- (en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquilo, o C1-C6 alcoxi); o $hetCic^1$(C1-C6 alquil)C(=O)-, se puede obtener tratando el compuesto **12** que tiene un Anillo D desprotegido (es decir, el compuesto **12** en donde E es hidrógeno) con un ácido carboxílico correspondiente usando condiciones de formación de enlaces de amida convencionales, por ejemplo, tratando el ácido carboxílico correspondiente con un agente activador (por ejemplo, HATU), seguido de la adición del compuesto **12** que tiene un Anillo D desprotegido (es decir, en donde E es H) en la presencia de una base (por ejemplo, una base de amina tal como DIEA) en un solvente adecuado (tal como DMA) para proporcionar un compuesto funcionalizado **12** (es decir, en esta instancia, el compuesto **12** en donde E es (C1-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (hidroxi C2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (C1-C6 alcoxi)C(=O)-; (C3-C6 cicloalquil)C(=O)- (en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O); Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- (en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, o C1-C6 alcoxi); $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- (en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, o C1-C6 alcoxi); o $hetCic^1$(C1-C6 alquil)C(=O)-). Se puede utilizar la misma química con los compuestos **21** y **31** para preparar compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta instancia, los compuestos **21** y **31**, respectivamente, en donde E es (C1-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (hidroxi C2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (C1-C6 alcoxi)C(=O)-; (C3-C6 cicloalquil)C(=O)- (en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O); Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- (en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, o C1-C6 alcoxi);

$hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- (en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, o (C1-C6)alcoxi); o $hetCic^1$(C1-C6 alquil)C(=O)-).

[00575] A modo de ejemplo adicional, un compuesto de la Fórmula **I** en donde E es $hetCic^1C(=O)$- o $R^3R^4NC(=O)$- se puede preparar activando, primero, el nitrógeno del anillo desprotegido en el Anillo D del compuesto **12** (es decir, en donde E es H) con trifosgeno en presencia de DIEA y en un solvente tal como DCM, seguido de la adición de un reactivo de amina que tiene la fórmula $hetCic^1$-H o R^3R^4NH (en donde $hetCic^1$-H es un heterociclo de 4-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S en donde el anillo tiene al menos un átomo de N del anillo y "-H" indica que el hidrógeno está en el átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alcoxi seleccionados independientemente) para obtener un compuesto funcionalizado **12** (es decir, en esta instancia, el compuesto **12** en donde E es $hetCic^1C(=O)$- o $R^3R^4NC(=O)$-). La misma química se puede utilizar con los compuestos **21** y **31** para preparar los compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta instancia, el compuesto **21** y **31**, respectivamente, en donde E es $hetCic^1C(=O)$- o $R^3R^4NC(=O)$-).

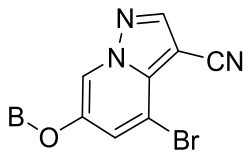
[00576] A modo de ejemplo adicional, un compuesto de la Fórmula **I** en donde E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar^1C1-C6 alquil-, $hetAr^2$C1-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o $hetCic^1$C1-C6 alquil-, se puede preparar tratando el compuesto desprotegido **12** (es decir, en donde E es H) con el reactivo correspondiente que tiene la fórmula C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar^1C1-C6 alquil-X, $hetAr^2$C1-C6 alquil-X, or $hetCic^1$C1-C6 alquil-X en donde X es Br o Cl, en la presencia de una base tal como DIEA en un solvente a temperaturas ambiente o elevadas) para obtener un compuesto funcionalizado **12** (es decir, en esta instancia, el compuesto **12** en donde E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar^1C1-C6 alquil-, $hetAr^2$C1-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o $hetCic^1$C1-C6 alquil-). La misma química se puede utilizar con los compuestos **21** y **31** para preparar los compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta instancia, el compuesto **21** y **31**, respectivamente, en donde E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

Ar^1C1-C6 alquil-, hetAr^2C1-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o hetCic^1C1-C6 alquil-)**.**

[00577] A modo de ejemplo adicional, un compuesto de la Fórmula **I** en donde E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; Ar^1C1-C6 alquil-, hetAr^2C1-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o hetCic^1C1-C6 alquil-), se puede preparar tratando el compuesto desprotegido **12** (es decir, en donde E es H), con un aldehído correspondiente, por ejemplo, (C1-C5 alquil(C=O)H opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (C1-C6 alcoxi)(C1-C5 alquil)C(=O)H opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; Ar^1(C1-C5 alquil)C(=O)H; hetAr^2(C1-C5 alquil)C(=O)H; o hetCic^1(C1-C5 alquil)-C(=O)H, en la presencia de un agente reductor, por ejemplo, $NaBH(AcO)_3$ para obtener un compuesto funcionalizado **12** (es decir, en esta instancia, el compuesto **12** en donde E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; Ar^1C1-C6 alquil-, hetAr^2C1-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o hetCic^1C1-C6 alquil-). La misma química se puede utilizar con los compuestos **21** y **31** para preparar los compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta instancia, los compuestos **21** y **31**, respectivamente, en donde E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar^1C1-C6 alquil-, hetAr^2C1-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o hetCic^1C1-C6 alquil-)**.**

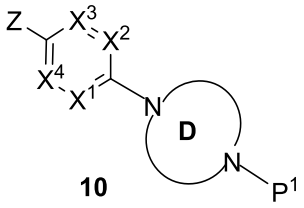
[00578] Por consiguiente, se proporciona además en la presente un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se define en la presente, que comprende:

[00579] (a) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde E es H, A es CN, -CH_2CN o –CH(CN)CH_3, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, y el Anillo D son como se definen para la Fórmula **I**, acoplar un compuesto correspondiente **9** que tiene la Fórmula



9

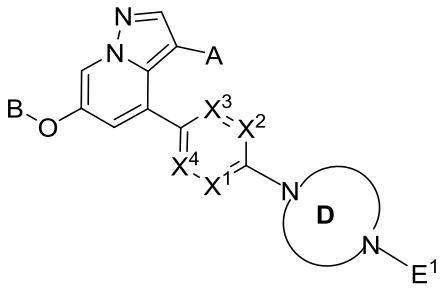
[00580] en donde B es como se define para la Fórmula **I**, con un éster borónico correspondiente de la fórmula **10**



10

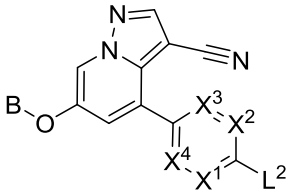
[00581] en donde P^1 es un grupo protector amino, Z es -B(OR^x)(OR^y) en donde R^x y R^y son H o C1-C6 alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de C1-C3 alquilo, y X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**, en la presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en la presencia de una base, seguido de la eliminación del grupo protector; o

[00582] (b) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D 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



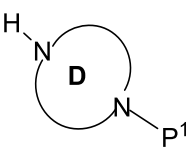
[00583] en donde A, el Anillo D, B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I** y E^1 es hidrógeno; o

[00584] (c) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde A es CN, y el Anillo D, B, X^1, X^2, X^3, X^4 y E son como se definen para la Fórmula **I**, la reacción de un compuesto correspondiente de la Fórmula **14**



14

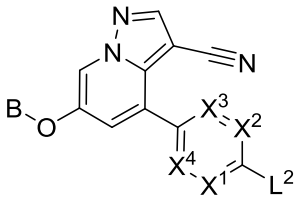
[00585] en donde B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I** y L^2 es un átomo o grupo saliente, con un compuesto de la Fórmula **15**



15

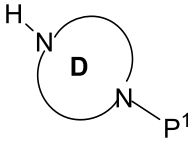
[00586] en donde P^1 es un grupo protector amino, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y funcionalizando opcionalmente el Anillo D; o

[00587] (d) para un compuesto de la Fórmula **I** en 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 de la Fórmula **14**



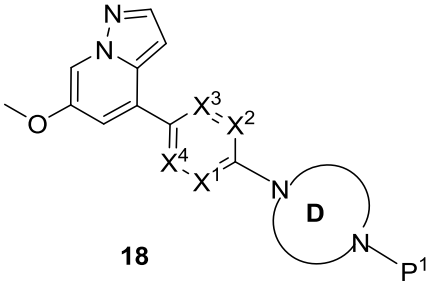
14

[00588] en donde L^2 es un átomo o 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**



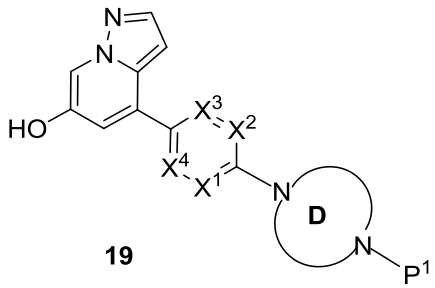
[00589] en donde P^1 es un grupo protector amino, seguido de la eliminación del grupo protector P^1; o

[00590] (e) para un compuesto de la Fórmula **I** en 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 de la Fórmula **18**



18

[00591] en donde P^1 es un grupo protector amino y X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D son como se definen para la Fórmula **I**, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**



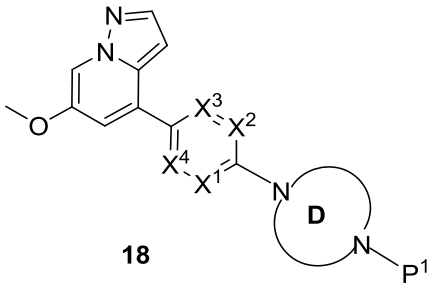
19

[00592] en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I** y P^1 es un grupo protector amino;

[00593] seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; o

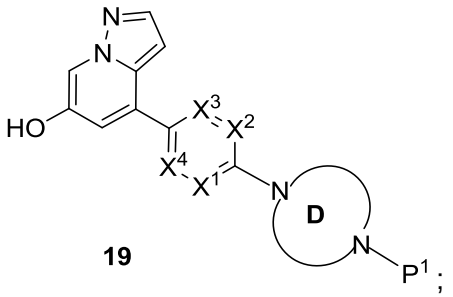
[00594] (f) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde A es H, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquilo, dihidroxiC3-C6 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquilo, (hetAr^1)C1-C3 alquilo, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquilo, (hetCic^a)C1-C3 alquilo, o hetCic^a, en donde R^1, R^2, hetAr^1, hetCic^a, X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I,**

[00595] (i) el tratamiento de un compuesto de la Fórmula **18**



18

[00596] en donde P^1 es un grupo protector amino y X^1, X^2, X^3, X^4 y el Anillo D son como se definen para la Fórmula **I**, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**

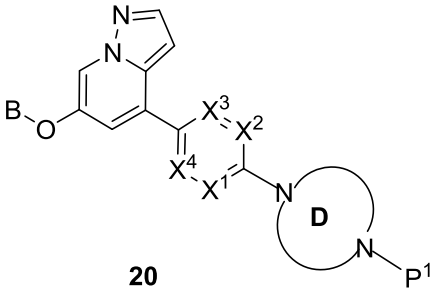


19

[00597] en donde el Anillo D es como se define para la Fórmula **I,** P^1 es un grupo protector amino, y X^1, X^2, X^3, y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**;

[00598] (ii) hacer reaccionarl el compuesto **19** con C1-C6 alquil-X

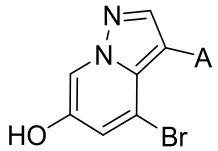
opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X, ($hetAr^1$)C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, o $hetCic^a$-X, en 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 un triflato, en la presencia de una base, para obtener el compuesto **20**



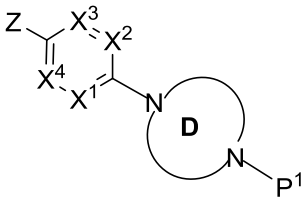
20

[00599] en donde el Anillo D es como se define para D de la Fórmula **I,** P^1 es un grupo protector amino, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I** y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquilo, dihidroxiC3-C6 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquilo, ($hetAr^1$)C1-C3 alquilo, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquilo, ($hetCic^a$)C1-C3 alquilo, o $hetCic^a$, en donde R^1, R^2, $hetAr^1$, $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula I, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; o

[00600] (g) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde A es H o Cl, 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 de la fórmula

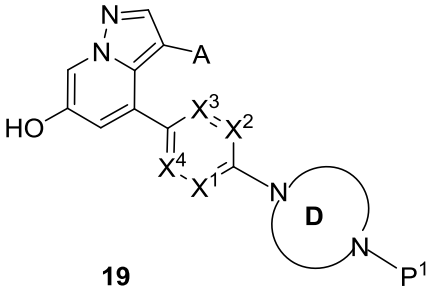


[00601] en donde A es H o Cl, con un correspondiente compuesto de éster borónico de la Fórmula **10**



10

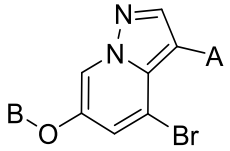
[00602] en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; P^1 es un grupo protector amino; Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de C1-C3 alquilo, para obtener un compuesto de la Fórmula **19**



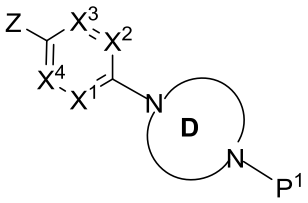
19

[00603] en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**, P^1 es un grupo protector amino y A es H o Cl, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; o

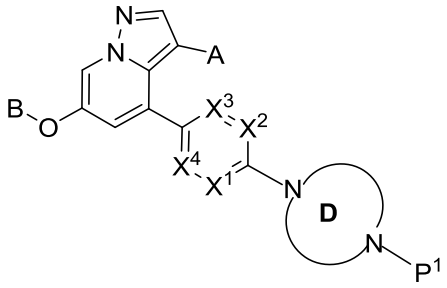
[00604] (h) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde A es H o Cl, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I**, acoplando un compuesto de la Fórmula



[00605] en donde A es H o Cl, y B es como se define para la Fórmula **I**, con un correspondiente compuesto de éster borónico de la Fórmula **10**

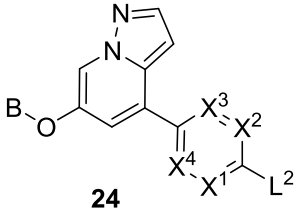


[00606] en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; P^1 es un grupo protector amino; y Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de C1-C3 alquilo, en la presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en la presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula



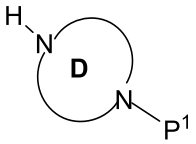
[00607] en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3, X^4 y B son como se definen para la Fórmula **I**, A es H o Cl; y P^1 es un grupo protector amino, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D;

[00608] (i) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde A es H, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I**, acoplando un compuesto de la Fórmula **24**

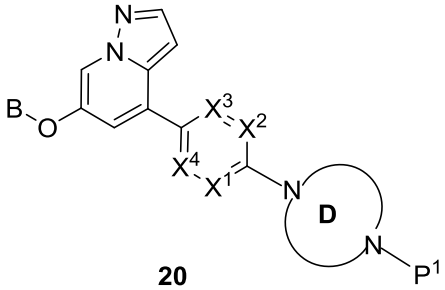


24

[00609] en 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**



[00610] en donde P^1 es un grupo protector amino, y el Anillo D es como se define para la Fórmula **I**, para obtener un compuesto de la fórmula **20**



20

[00611] en donde P^1 es un grupo protector amino, y el Anillo D, X^1, X^2, X^3, X^4 y B son como se definen para la Fórmula **I**, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; y

[00612] 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.

[00613] 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.

[00614] 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.

[00615] 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).

[00616] 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**.

[00617] 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.

[00618] 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.

[00619] 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).

[00620] 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.

[00621] 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.

[00622] 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.

[00623] 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.

[00624] 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.

[00625] 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 en caso de no recibir tratamiento.

[00626] 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.

[00627] 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*, 2.ª 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.

[00628] 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.

[00629] 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).

[00630] 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.

[00631] 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.

[00632] 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).

[00633] 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).

[00634] 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; or xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00635] 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 de tiroides (por ejemplo, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente o cáncer de tiroides diferenciado refractario), adenoma de tiroides, neoplasias de las glándulas endocrinas, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células pulmonares bronquiales, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, carcinoma mamario, neoplasia mamaria, 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, neoplasias por sitio, neoplasias, 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, neoplasias torácicas, neoplasias de cabeza y cuello, tumor del CNS, tumor primario del CNS, 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, neoplasias por sitio, neoplasias, 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, neoplasia pulmonar, cáncer de

pulmón, neoplasias del pulmón, neoplasias en las vías respiratorias, carcinoma broncogénico, neoplasias bronquiales, 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 colon, neoplasias colónicas, 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.

[00636] 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.

[00637] 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.

[00638] 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.

[00639] En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano.

[00640] 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.

[00641] 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.

[00642] 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.

[00643] 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.

[00644] 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.

[00645] Los ejemplos no limitativos de proteínas de fusión RET se muestran en la **Tabla 1.**

[00646] 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]
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]

Componente de fusión	Tipos de cáncer asociados a RET de ejemplo no limitativos
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]
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]

Componente de fusión	Tipos de cáncer asociados a RET de ejemplo no limitativos
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.

[00647] 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.

[00648] 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**).

[00649] **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
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)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
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)
Posición del aminoácido 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)
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, C609C[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)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
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 6 pares de 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)
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, causando MTC)
Posición del aminoácido 805 (por ejemplo, E805K)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
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]
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, causando 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)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 1064 (por ejemplo, M1064T)
Posición del aminoácido 1096 (por ejemplo, Y1096F)[21]
RET+3[1]
(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 del aminoácido 791 y 852 (por ejemplo, Y791F + I852M)[31]
Posiciones del aminoácido 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 2016-04 de abril 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 2016-11 de octubre 2016.

[26] Romei et al., *European Thyroid Journal* (August 2016) Vol. 5, Supp. 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 2016-06 de septiembre 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.

[00650] 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**).

[00651] Tabla 2a 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)
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)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
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)
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 804 del aminoácido (por ejemplo, V804L, V804M, V804E) (por ejemplo, causando MTC)
Posición del aminoácido 805 (por ejemplo, E805K)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
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 del aminoácido 891 (por ejemplo, S891A)
Posición del aminoácido 897 (por ejemplo, R897Q)
Posición del aminoácido 898 (por ejemplo, D898V)
Posición del 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 del aminoácido 918 (por ejemplo, M918T, M918V, M918L) (por ejemplo, causando 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)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
RET+3
(Eliminación en marco en los exones 6 y 11)
(Eliminación en marco de 3 pares de bases en el exón 15)

[00652] 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.

[00653] 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.

[00654] 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 "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.

[00655] 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.

[00656] 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.

[00657] 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.

[00658] 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

[00659] 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.

[00660] 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.

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])

Mutaciones de resistencia a RET de ejemplo
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.

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

[00661] 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. Las proteínas de fusión generadas por tales redisposiciones se denominan proteínas "RET/PTC". Por ejemplo, RET/PTC 1 es una fusión entre CCDD6 y RET que se encuentra comúnmente en los carcinomas papilares de tiroides. De manera similar, tanto RET/PTC3 como RET/PTC4 son fusiones de ELE1 y RET que se encuentran comúnmente en los carcinomas papilares de tiroides, aunque los eventos de fusión resultantes de RET/PTC3 y RET/PTC4 conducen a diferentes proteínas con diferentes pesos moleculares (véase, por ejemplo, Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996). Algunas fusiones RET asociadas con PTC no se conocen como "RET/PTC", sino que se conocen como la proteína de fusión en sí. Por ejemplo, la fusión entre RET y tanto ELKS como PCM1 se encuentran en PTC, pero las proteínas de fusión se denominan ELKS-RET y PCM1-RET (véase, por ejemplo, Romei y Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). 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). Hasta la fecha, se ha identificado una variedad de componentes de fusión, desde PTC y otros tipos de cáncer, 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). 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).

[00662] 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).

[00663] 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).

[00664] 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).

[00665] 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).

[00666] 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).

[00667] 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).

[00668] 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).

[00669] 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. and Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

[00670] 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).

[00671] 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.

[00672] 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.

[00673] 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, quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

[00674] 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, quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

[00675] 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.

[00676] 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 cuyos tumores tienen 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, 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/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.

[00677] 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.

[00678] 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 la secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis de FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es aprobado por un ente regulador, por ejemplo, un kit 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.

[00679] 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).

[00680] 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.

[00681] 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 aprobado por un ente regulador, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA.

[00682] 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 aprobado por un ente regulador, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA.

[00683] 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 que un paciente tiene cáncer asociado a RET puede incluir 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, el

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 aprobado por un ente regulador, por ejemplo, un kit 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.

[00684] 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.

[00685] 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.

[00686] 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).

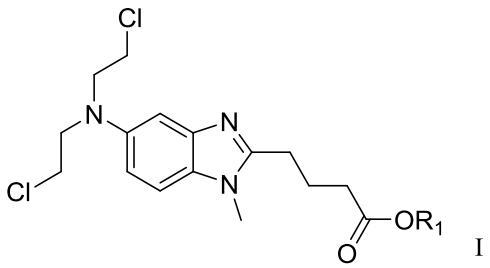
[00687] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos adicionales incluyen: otros agentes terapéuticos dirigidos a RET (es decir, un primer o segundo inhibidor de la quinasa RET), agentes terapéuticos dirigidos a la tirosina quinasa receptora, inhibidores de la vía de transducción de señales, inhibidores 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 el sistema inmunitario, incluidas la inmunoterapia y la radioterapia.

[00688] 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, 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.

[00689] 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).

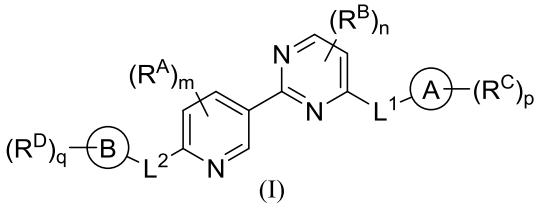
[00690] Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la quinasa RET incluyen los descritos en las patentes estadounidenses N.° 9.150.517 y 9.149.464, y la publicación internacional N.° WO 2014075035, las cuales se incorporan en la presente por referencia. Por ejemplo, en algunas formas de realización, 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.

[00691] Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la quinasa RET incluyen los descritos en la publicación internacional N.° WO 2016127074, la cual 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)-$C(O)R^1$, $-SR^1$,$-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, -(C1-C6 alquilen)-$S(O)_2R^1$, -(C1-C6 alquilen)-$S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, $-N(R^1)(R^1)$ $-C(O)-N(R^1)(R^1)-N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, -(C1-C6 alquilen)-$N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R^1)S(O)_2R^1$, 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,

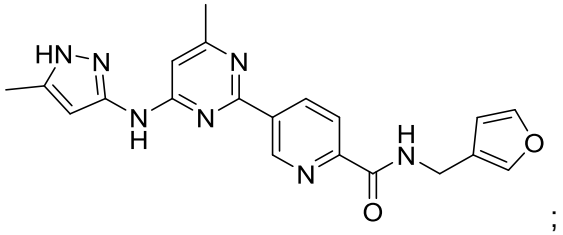
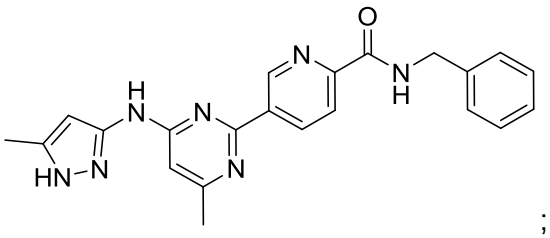
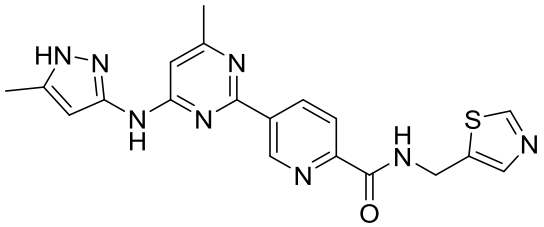
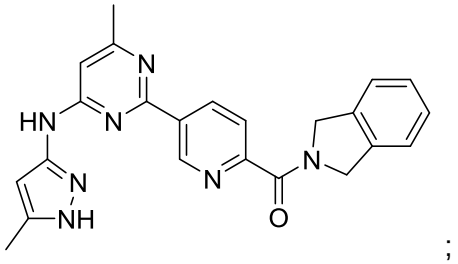
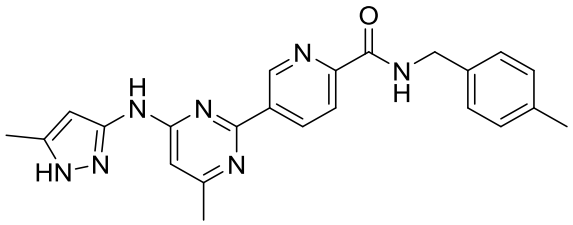
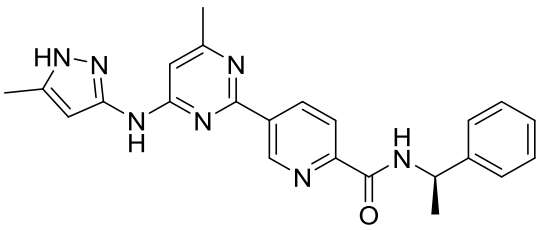
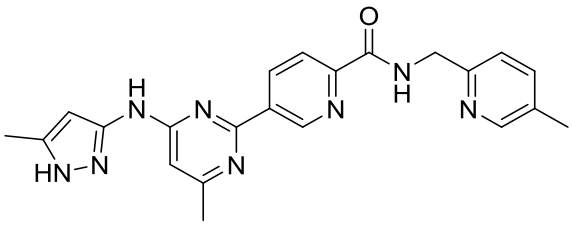
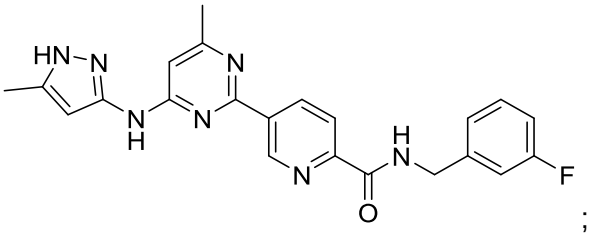
heterociclilo o ciano, en donde cada uno de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 0-5 casos de R';

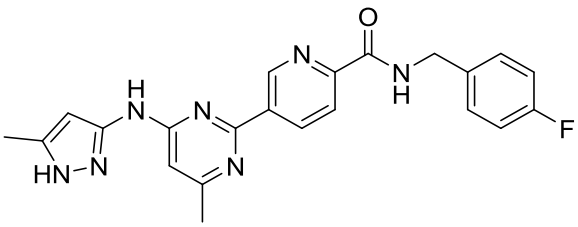
cada R' es C1-C6 alquilo, C1-C6 heteroalquilo, halo, hidroxilo, C1-C6 haloalquilo, C1-C6 hidroxialquilo, cicloalquilo o ciano; o 2 R', junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

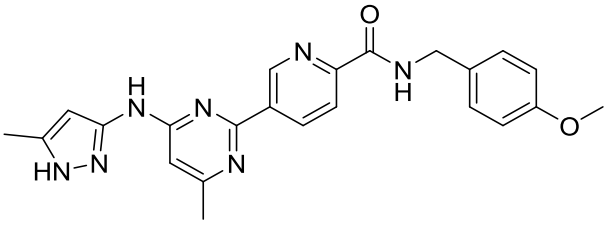
m es 0, 1, 2 o 3;

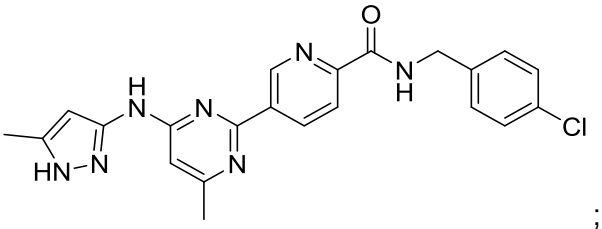
n es 0, 1 o 2; y

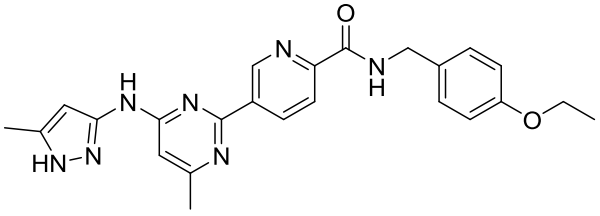
p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, un inhibidor de RET se puede seleccionar del grupo que consiste en:

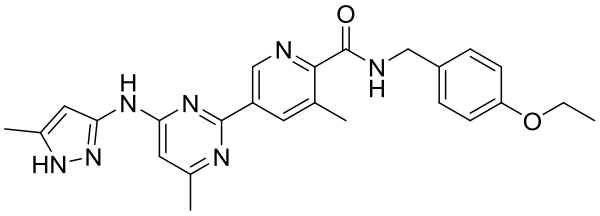

;

;

;

;

;

;

;

;

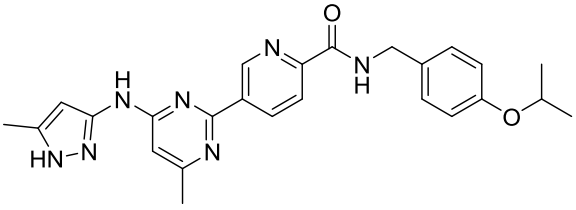

;

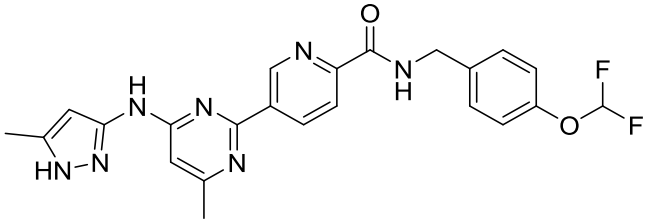

;

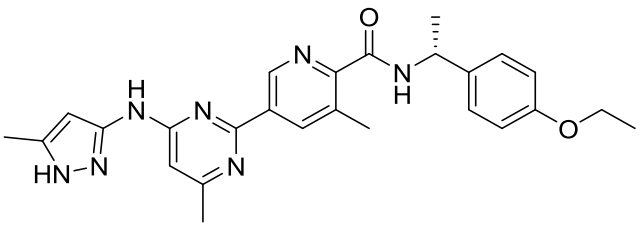

;

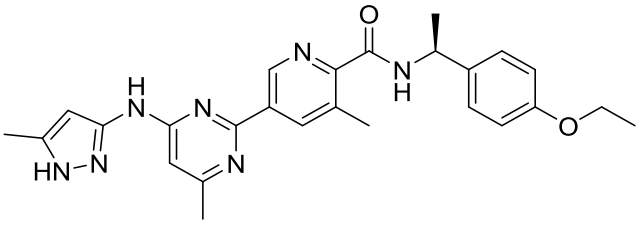

;

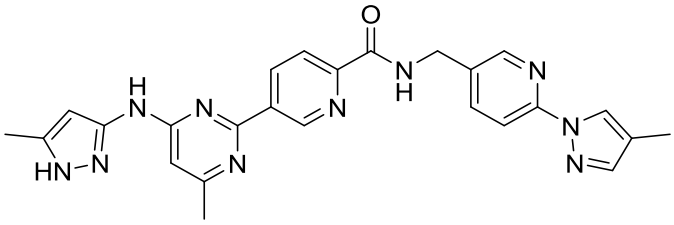

;

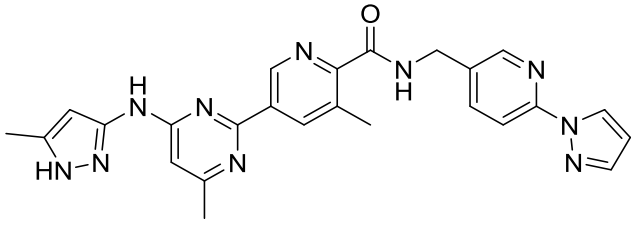

;

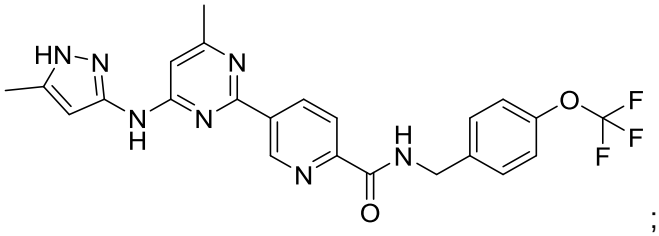

;

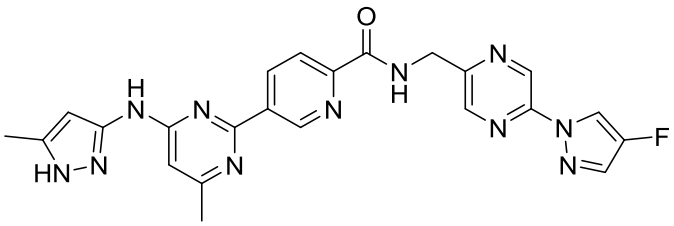

;

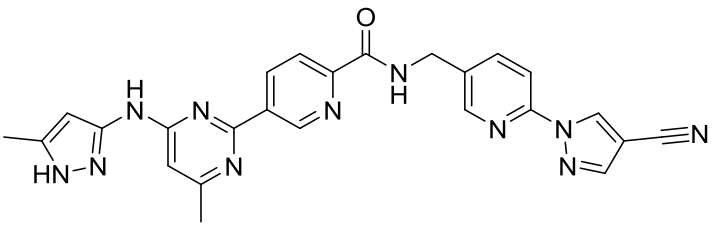

;

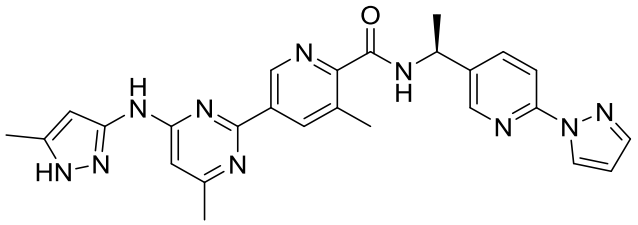

;

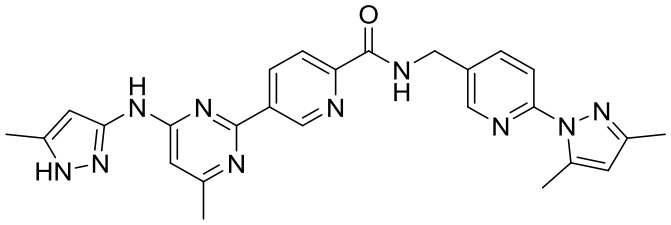

;

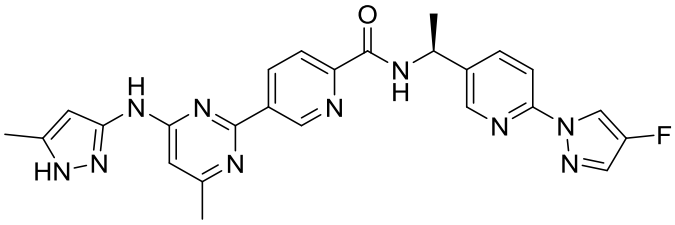

;

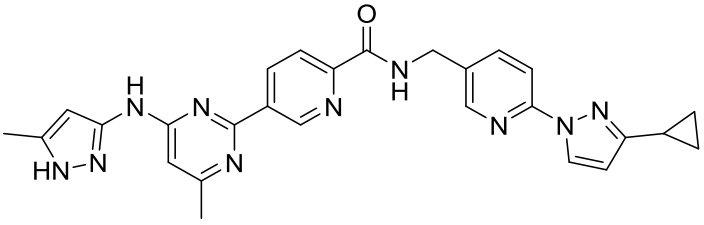

;

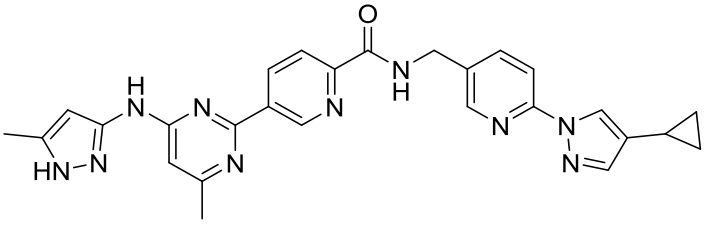

;

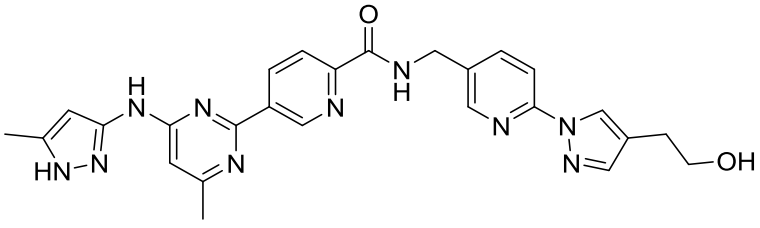

;

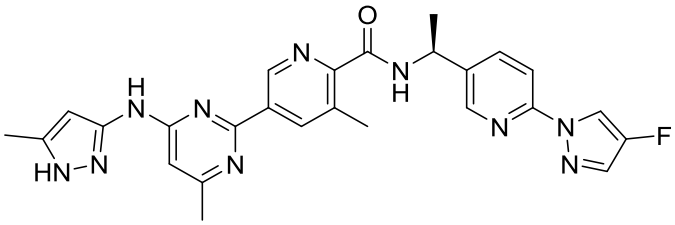

;

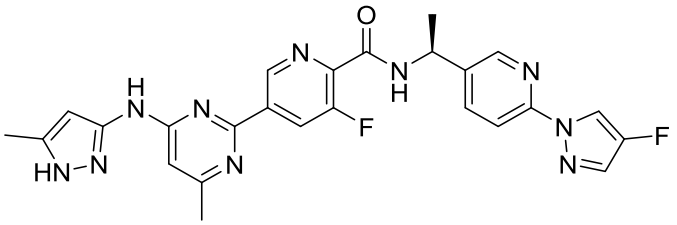

;

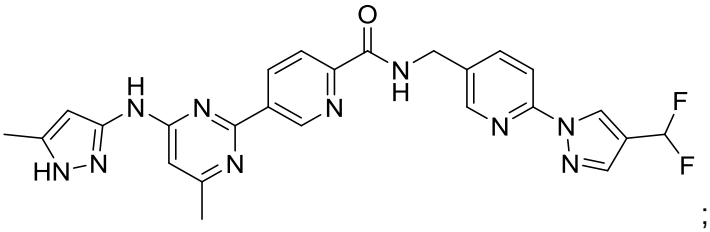

;

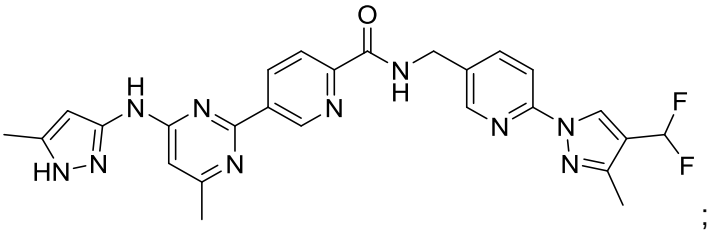

;

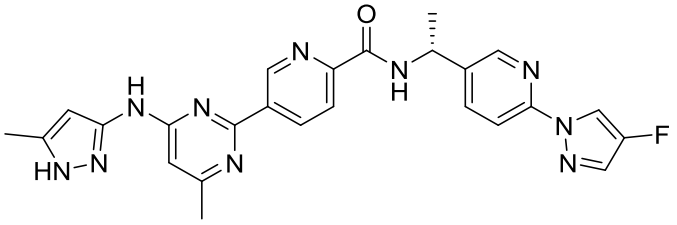

;

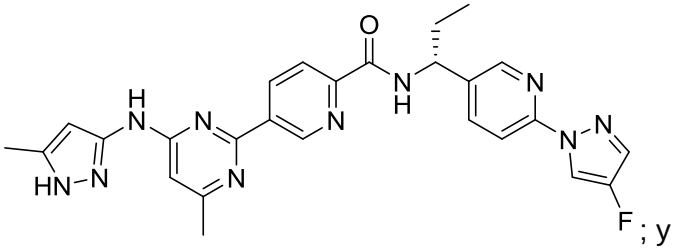

;

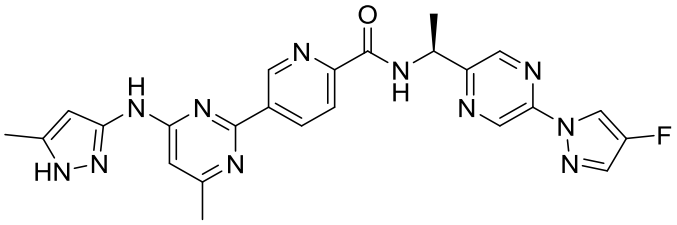

;


;


;

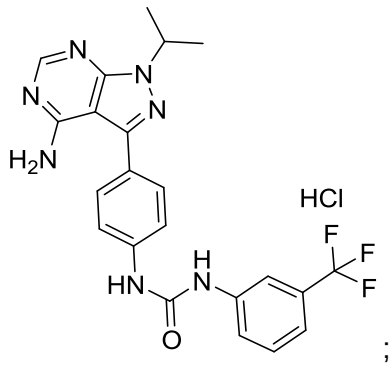

;


; y



, o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00692] 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).

[00693] 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.

[00694] Aun otros agentes terapéuticos incluyen inhibidores de RET tales como los descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N.° 7.504.509; 8.299.057; 8.399.442; 8.067.434; 8.937.071; 9.006.256; y 9.035.063; las publicaciones estadounidenses N.° 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; las publicaciones internacionales N.° 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, todas las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

[00695] 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.

[00696] 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.

[00697] 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.

[00698] 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.

[00699] 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]cicloocta[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.

[00700] 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.

[00701] 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).

[00702] 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.

[00703] 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.

[00704] Los ejemplos no limitativos de tratamientos dirigidos a la angiogénesis incluyen aflibercept y bevacizumab.

[00705] 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.

[00706] 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™).

[00707] 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.

[00708] 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.

[00709] En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye blinatumomab (AMG103; Blincyto®) o midostaurina (Rydapt).

[00710] En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye una toxina. En algunas formas de realización, la inmunoterapia es denileucina diftitox (Ontak®).

[00711]

[00712] 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®).

[00713] 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™).

[00714] 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).

[00715] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es tratamiento con bacilo de Calmette-Guerin (BCG).

[00716] 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®).

[00717] 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).

[00718] 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).

[00719] 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.

[00720] Los ejemplos no limitativos de radioterapia incluyen tratamiento con radioyoduro, radiación de haz externo y tratamiento con radio 223.

[00721] 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.

[00722] 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.

[00723] 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.

[00724] 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.

[00725] 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.

[00726] 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.

[00727] Como se usa en la presente, la expresión “combinación farmacéutica” se refiere a un tratamiento farmacéutico que resulta 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.

[00728] 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.

[00729] También en la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente mediado por RET 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. 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.

[00730] 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.

[00731] 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.

[00732] 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.

[00733] 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.

[00734] 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.

[00735] 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 metástasis adicional se describen en la presente.

[00736] 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 "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.

[00737] 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.

[00738] 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, 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 seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables 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 solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado dek 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.°

121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables 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.

[00739] A modo de ejemplo adicional, 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables 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 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.

[00740] Además, 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 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables 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 aceptables 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos 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.° 41-60; iv) Ejemplo N.° 61-80; v) Ejemplo N.° 81-100; vi) Ejemplo N.° 101-120; vii) Ejemplo N.° 121-140; viii) Ejemplo N.° 141-160; ix) Ejemplo N.° 161-180; x) Ejemplo N.° 181-200; xi) Ejemplo N.° 201-220; xii) Ejemplo N.° 221-240; xiii) Ejemplo N.° 241-260; xiv) Ejemplo N.° 261-280; xv) Ejemplo N.° 281-300; xvi) Ejemplo N.° 301-320; xvii) Ejemplo N.° 321-340; xviii) Ejemplo N.° 341-360; xix) Ejemplo N.° 361-380; xx) Ejemplo N.° 381-400; xxi) Ejemplo N.° 401-420; xxii) Ejemplo N.° 421-440; xxiii) Ejemplo N.° 441-460; xxiii) Ejemplo N.° 461-480; xxiv) Ejemplo N.° 481-500; xxv) Ejemplo N.° 501-520; xxvi) Ejemplo N.° 521-540; o xxvii) Ejemplo N.° 541-561, o una sal o solvato de estos aceptables 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).

[00741] 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.

[00742] 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 cpelula 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.

[00743] 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.

[00744] 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.

[00745] 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).

[00746] 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).

[00747] 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).

[00748] 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).

[00749] 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) 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).

[00750] 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 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).

[00751] 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.

[00752] 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).

[00753] 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.

[00754] 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 identificado como 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.

[00755] 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 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 que un 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 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.

[00756] 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).

[00757] 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).

[00758] 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).

[00759] 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).

[00760] 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.

[00761] 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.

[00762] 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).

[00763] 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.

[00764] 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.

[00765] 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.

[00766] También se proporcionan en la presente métodos para tratar el dolor asociado al 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 de este. 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.

[00767] 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.

[00768] 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.

[00769] 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.

[00770] Por consiguiente, también se proporcionan en la presente métodos de tratamiento contra el síndrome de intestino irritable (IBS), que comprende 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.

[00771] 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.

[00772] Como se usa en la presente, la expresión “combinación farmacéutica” se refiere a un tratamiento farmacéutico que resulta 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 para tratar el síndrome de 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 para tratar 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.

[00773] 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).

[00774] 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.

[00775] 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.

[00776] 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 mamífero que tiene una célula 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.

[00777] 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.

[00778] 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.

[00779] 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 dicha cantidad varía 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, pero sin embargo, la persona del oficio de

nivel medio podrá determinarlo de manera conocida.

[00780] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera conocida en el arte farmacéutico, 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.

[00781] 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 que se proporcionan 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, 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.

[00782] 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. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros pacientes, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo (es decir, un compuesto para la Fórmula I como se proporciona en la presente) calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado.

[00783] 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.

[00784] 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.

[00785] En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 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.

[00786] El compuesto activo puede ser eficaz en un rango de dosificación amplio y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad de compuesto realmente administrada será determinada, generalmente, por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que debe tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

[00787] 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).

[00788] 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. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, envases con uno o más

portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, envases 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 deben administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

[00789] 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.

[00790] 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

[00791] Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos biológicos

Ejemplo A

Ensayo de enzimas RET

[00792] 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.

[00793] **Ejemplo B**

[00794] Ensayo de células RET

[00795] 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 bloque 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.

[00796] Ejemplo C

[00797] Ensayo de mutante RET G810R

[00798] 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-Cryptato en un amortiguador de detección de HTRF (todo de CisBio, parte de cat. # 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. 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.

[00799] 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) IC_{50} (nM)
1	24,0	145,2	1074,2	N/A
2	32,1	176,2	70,3	202,3
3	16,1	90,2	37,8	N/A
4	92,1	10.000,0	437,2	N/A
5	15,4	66,9	30,8	N/A
6	16,8	61,8	22,4	N/A
7	25,2	141,4	23,3	N/A
8	66,2	315,7	95,2	N/A
9	14,9	95,8	32,6	N/A
10	110,1	492,8	N/A	N/A
11	42,5	143,1	89,7	N/A
12	9,5	46,6	24,0	N/A
13	19,2	95,6	38,6	N/A
14	165,4	1135,1	N/A	N/A
15	264,0	1839,1	N/A	N/A
16	14,1	45,0	133,9	N/A
17	18,1	62,8	11,8	N/A
18	11,7	116,4	37,4	N/A
19	11,4	40,0	40,6	N/A
20	30,9	127,7	39,4	N/A
21	20,2	94,2	14,5	255,1
22	50,3	239,1	100,2	N/A
23	39,9	463,1	111,5	N/A
24	31,0	241,5	99,7	611,3
25	258,8	1693,0	N/A	N/A
26	4048,1	5174,2	N/A	N/A
27	3545,8	10.000,0	N/A	N/A
28	1314,8	10.000,0	N/A	N/A
29	345,1	2124,0	N/A	N/A
30	433,8	4733,4	N/A	N/A
31	13,5	88,2	26,5	N/A
32	69,6	409,7	85,6	N/A
33	9,9	88,1	21,1	N/A
34	19,7	138,2	19,9	N/A
35	209,8	1263,8	N/A	N/A
36	62,4	534,0	120,0	N/A
37	80,4	963,4	160,5	N/A
38	353,4	3915,7	N/A	N/A
39	15,1	97,2	23,5	N/A
40	63,2	802,4	193,7	N/A
41	25,2	208,7	54,1	N/A
42	33,0	188,5	107,8	N/A
43	25,9	59,1	1991,1	N/A
44	54,5	396,5	175,0	N/A

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) IC_{50} (nM)
45	138,2	901,3	N/A	N/A
46	60,8	735,8	88,6	N/A
47	29,5	239,7	50,5	N/A
48	22,1	44,3	5,4	182,4
49	12,5	101,3	24,1	N/A
50	12,6	60,7	18,9	N/A
51	14,0	62,0	46,6	N/A
52	15,4	80,6	59,8	N/A
53	15,6	181,0	54,8	N/A
54	16,6	84,4	40,8	N/A
55	17,2	89,1	202,1	N/A
56	20,3	222,0	99,6	N/A
57	22,3	131,0	92,1	N/A
58	23,2	225,2	68,0	N/A
59	24,3	147,6	95,0	N/A
60	32,4	220,9	125,1	N/A
61	34,6	254,8	129,3	N/A
62	38,1	253,9	133,7	N/A
63	18,5	67,1	12,9	550,1
64	73,1	644,9	241,3	N/A
65	208,7	1451,6	N/A	N/A
66	54,6	250,1	157,2	N/A
67	6588,9	10.000,0	N/A	N/A
68	166,2	1329,1	N/A	N/A
69	222,7	678,9	N/A	N/A
70	469,9	3978,2	N/A	N/A
71	56,4	341,5	165,7	N/A
72	36,3	271,3	89,0	N/A
73	107,8	601,8	N/A	N/A
74	76,3	492,4	287,0	N/A
75	128,2	768,6	N/A	N/A
76	133,0	656,6	N/A	N/A
77	277,0	1133,2	N/A	N/A
78	180,1	920,8	N/A	N/A
79	241,6	968,2	N/A	N/A
80	1212,3	5647,2	N/A	N/A
81	728,9	4512,1	N/A	N/A
82	2656,5	8939,1	N/A	N/A
83	72,7	410,3	382,8	N/A
84	124,1	748,4	N/A	N/A
85	209,6	1003,6	N/A	N/A
86	120,8	696,6	N/A	N/A
87	215,6	1075,5	N/A	N/A
88	34,3	151,2	30,0	N/A
89	261,7	1190,6	N/A	N/A
90	454,6	1712,2	N/A	N/A
91	163,3	764,6	N/A	N/A

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) IC_{50} (nM)
92	32,2	152,5	35,9	N/A
93	157,5	771,8	N/A	N/A
94	88,1	702,5	370,6	N/A
95	136,6	952,6	N/A	N/A
96	62,8	593,9	271,5	N/A
97	39,1	255,9	90,1	487,0
98	21,4	152,1	269,8	N/A
99	20,0	125,2	20,7	N/A
100	14,1	91,3	43,4	N/A
101	60,4	465,3	346,3	N/A
102	69,0	535,9	149,7	N/A
103	95,2	786,8	224,0	N/A
104	476,6	3574,3	N/A	N/A
105	45,4	237,2	138,3	N/A
106	33,3	360,8	58,5	N/A
107	47,2	457,7	67,4	N/A
108	54,6	543,1	102,95	N/A
108	25,2	N/A	91,7	N/A
110	8,1	18,5	4,5	90,0
111	16,4	74,9	10,5	N/A
112	25,7	162,9	40,4	N/A
113	614,9	4754,7	N/A	N/A
114	109,9	843,6	N/A	N/A
115	15,0	70,5	16,6	54,3
116	103,8	1255,1	221,8	N/A
117	51,6	322,0	135,9	N/A
118	19,2	103,8	32,8	N/A
119	32,1	147,9	48,3	N/A
120	37,3	275,1	72,3	N/A
121	34,3	181,8	20,3	N/A
122	80,4	790,4	213,8	N/A
123	36,8	276,9	50,0	N/A
124	152,6	1075,5	294,6	N/A
125	27,5	310,4	69,2	N/A
126	91,5	708,9	181,3	N/A
127	41,9	228,5	201,5	N/A
128	10,2	24,0	2,5	575,7
129	21,6	179,2	24,1	N/A
130	30,9	183,7	20,1	N/A
131	41,5	422,5	113,5	N/A
132	256,3	1332,2	593,3	N/A
133	124,4	914,8	N/A	N/A
134	33,1	398,3	109,7	N/A
135	77,0	756,1	173,9	N/A
136	13,1	26,1	3,9	386,6
137	43,7	252,0	27,1	N/A
138	41,9	360,9	87,7	N/A

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) IC_{50} (nM)
139	237,5	1733,1	N/A	N/A
140	23,5	219,7	96,2	N/A
141	85,5	651,3	159,0	N/A
142	51,0	319,0	59,1	N/A
143	36,3	276,0	46,5	N/A
144	39,3	220,6	37,4	N/A
145	55,1	560,5	115,5	N/A
146	113,7	712,2	N/A	N/A
147	84,2	867,7	256,2	N/A
148	144,5	1206,0	N/A	N/A
149	49,4	328,1	100,8	N/A
150	432,5	5390,5	N/A	N/A
151	490,4	5556,6	N/A	N/A
152	122,8	1986,9	N/A	N/A
153	36,7	283,5	69,7	N/A
154	26,2	180,3	26,8	N/A
155	28,0	146,1	45,0	N/A
156	31,9	157,6	20,5	N/A
157	35,0	346,0	72,3	N/A
158	100,6	703,4	130,9	N/A
159	270,8	1356,1	N/A	N/A
160	34,8	397,3	86,6	N/A
161	86,3	634,0	119,6	N/A
162	67,0	562,6	246,7	N/A
163	14,0	24,1	4,2	530,7
164	18,6	154,0	22,1	N/A
165	25,3	123,1	21,6	N/A
166	29,3	84,2	22,6	N/A
167	35,3	320,9	89,5	N/A
168	50,4	212,9	50,8	N/A
169	63,0	299,4	109,3	N/A
170	68,6	426,2	146,2	N/A
171	144,4	912,1	N/A	N/A
172	268,6	1788,4	N/A	N/A
173	46,9	244,2	44,8	N/A
174	13,3	52,2	6,8	847,2
175	19,9	37,9	2,9	N/A
176	24,5	74,5	10,1	N/A
177	134,4	839,7	N/A	N/A
178	28,4	79,8	12,2	N/A
179	32,1	110,8	25,4	N/A
180	23,2	63,2	15,7	N/A
181	91,0	674,8	165,4	N/A
182	634,3	3688,8	N/A	N/A
183	15,1	34,1	6,4	472,6
184	21,6	82,5	17,0	3097,4
185	27,0	185,2	36,6	N/A

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) IC_{50} (nM)
186	20,2	149,0	36,9	N/A
187	56,2	499,6	254,5	N/A
188	69,2	692,5	160,5	N/A
189	82,7	789,6	211,3	N/A
190	443,6	5301,9	N/A	N/A
191	37,3	207,3	111,6	N/A
192	12,3	282,3	44,7	N/A
193	38,3	372,5	38,6	N/A
194	57,8	610,2	106,8	N/A
195	30,5	178,1	73,6	N/A
196	78,1	567,2	238,3	N/A
197	149,4	1533,8	N/A	N/A
198	59,1	356,1	193,0	N/A
199	50,3	449,9	91,5	N/A
200	461,7	5324,1	N/A	N/A
201	59,0	273,6	90,0	N/A
202	278,2	2284,8	N/A	N/A
203	253,6	3034,5	N/A	N/A
204	103,7	581,8	131,7	N/A
205	18,2	89,0	11,7	N/A
206	61,3	519,1	78,0	N/A
207	27,4	123,0	18,8	N/A
208	33,3	234,5	40,4	N/A
209	41,3	288,1	39,7	N/A
210	34,5	196,7	57,2	786,7
211	113,5	901,6	N/A	N/A
212	222,7	2022,5	N/A	N/A
213	25,2	253,7	78,3	N/A
214	54,4	338,0	148,8	N/A
215	108,5	753,1	N/A	N/A
216	29,1	211,8	73,3	N/A
217	27,0	189,9	68,4	N/A
218	85,6	499,9	194,1	N/A
219	77,8	423,7	92,3	N/A
220	101,8	661,0	181,7	N/A
221	54,9	293,0	55,0	N/A
222	40,8	273,9	40,9	N/A
223	57,1	438,6	62,1	N/A
224	125,7	1033,3	N/A	N/A
225	56,7	447,9	101,7	N/A
226	36,3	382,8	95,6	N/A
227	49,8	379,7	76,3	N/A
228	45,3	388,9	76,4	N/A
229	100,0	946,3	124,3	N/A
230	908,8	9120,4	N/A	N/A
231	398,9	2999,9	N/A	N/A
232	41,9	223,7	60,0	N/A

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) IC_{50} (nM)
233	194,3	1040,2	N/A	N/A
234	533,5	4156,4	N/A	N/A
235	306,4	3651,1	N/A	N/A
236	348,3	3801,2	N/A	N/A
237	37,7	213,2	28,7	N/A
238	42,4	347,8	87,5	N/A
239	48,9	498,9	125,6	N/A
240	62,4	566,0	137,0	N/A
241	69,6	560,0	142,1	N/A
242	30,5	161,4	21,3	N/A
243	46,3	150,4	70,2	N/A
244	107,4	476,9	N/A	N/A
245	543,5	10.000,0	N/A	N/A
246	413,8	7839,8	N/A	N/A
247	49,6	324,3	33,8	N/A
248	21,8	42,0	7,3	N/A
249	10,6	37,3	8,1	N/A
250	19,8	62,6	10,5	N/A
251	35,0	222,7	22,1	1828,5
252	29,9	59,0	10,9	3738,7
253	51,3	1141,8	85,5	N/A
254	14,8	85,7	36,8	104,5
255	14,4	128,3	22,2	80,1
256	39,3	512,3	445,1	N/A
257	483,3	6165,2	N/A	N/A
258	660,5	1914,1	N/A	N/A
259	74,9	930,5	251,5	N/A
260	240,5	3455,9	N/A	N/A
261	30,7	61,4	10,7	58,7
262	92,8	549,5	58,9	872,3
263	93,2	1133,3	173,0	N/A
264	117,2	1326,1	N/A	938,2
265	156,5	1451,0	N/A	N/A
266	643,9	3333,3	N/A	N/A
267	121,7	1293,1	N/A	N/A
268	2835,2	8899,5	N/A	N/A
269	3789,0	10.000,0	N/A	N/A
270	271,5	2977,8	1667,0	N/A
271	514,0	4965,8	N/A	N/A
272	69,8	982,3	673,4	N/A
273	109,4	1109,1	N/A	N/A
274	223,4	1756,1	N/A	N/A
275	965,2	9236,5	N/A	N/A
276	63,2	274,7	64,3	N/A
277	9,7	80,8	76,6	N/A
278	35,6	237,8	47,3	N/A
279	64,9	704,7	136,8	N/A

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) IC_{50} (nM)
280	10,2	90,4	9,0	N/A
281	9,4	19,3	5,4	N/A
282	20,0	49,1	8,1	N/A
283	31,9	107,5	8,1	N/A
284	13,8	55,5	13,3	N/A
285	13,1	84,9	24,1	N/A
286	28,9	150,9	27,7	N/A
287	17,9	121,9	30,1	N/A
288	26,5	215,5	47,3	N/A
289	36,8	209,1	54,8	N/A
290	52,2	393,1	84,6	N/A
291	43,4	547,9	86,2	N/A
292	43,8	177,8	99,8	N/A
293	47,7	487,0	129,3	N/A
294	59,3	430,5	134,2	N/A
295	53,4	181,3	195,8	N/A
296	83,7	448,4	300,8	N/A
297	102,3	1091,2	787,6	N/A
298	33,9	234,8	31,4	N/A
299	33,5	302,0	29,5	N/A
300	31,0	257,6	50,2	N/A
301	24,0	181,0	113,1	N/A
302	65,1	504,4	158,5	N/A
303	75,0	605,4	264,1	N/A
304	100,2	652,5	383,3	N/A
305	108,1	680,5	N/A	N/A
306	125,4	881,5	N/A	N/A
307	229,0	1552,5	N/A	N/A
308	255,8	2199,0	N/A	N/A
309	140,5	1056,1	N/A	N/A
310	319,2	3631,3	N/A	N/A
311	117,4	215,0	N/A	N/A
312	20,8	287,9	26,1	N/A
313	13,7	132,1	9,2	N/A
314	28,9	308,4	36,1	N/A
315	9,6	23,2	4,9	N/A
316	31,9	221,4	38,2	N/A
317	20,7	196,6	44,3	N/A
318	69,5	345,6	142,7	N/A
319	53,5	674,9	166,2	N/A
320	88,8	701,8	1667,0	N/A
321	94,7	757,0	1667,0	N/A
322	223,4	1490,6	N/A	N/A
323	9,9	21,6	4,0	N/A
324	11,4	15,5	10,9	N/A
325	24,2	103,6	27,8	N/A
326	41,1	368,2	78,8	N/A

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) IC_{50} (nM)
327	94,7	517,6	314,1	N/A
328	82,4	586,8	444,5	N/A
329	106,7	337,0	N/A	N/A
330	45,4	372,1	93,2	N/A
331	9,4	30,8	10,3	N/A
332	14,6	75,5	24,4	N/A
333	29,4	218,1	33,2	N/A
334	38,5	251,0	46,0	N/A
335	39,4	218,5	47,1	N/A
336	45,3	334,8	164,0	N/A
337	12,6	30,0	4,6	N/A
338	33,6	568,2	70,4	N/A
339	51,7	756,7	236,9	N/A
340	65,1	582,7	769,3	N/A
341	79,2	397,2	1667,0	N/A
342	63,8	309,7	1667,0	N/A
343	55,3	329,9	970,1	N/A
344	65,6	552,2	175,1	N/A
345	26,8	140,5	37,5	N/A
346	35,2	172,7	45,9	N/A
347	77,9	832,3	161,1	N/A
348	183,9	1196,6	N/A	N/A
349	55,7	348,7	260,8	N/A
350	77,2	225,7	96,1	N/A
351	313,9	2730,6	N/A	N/A
352	2379,9	10.000,0	N/A	N/A
353	89,3	570,5	128,6	N/A
354	3347,1	10.000,0	N/A	N/A
355	405,4	5472,6	N/A	N/A
356	242,1	2291,9	N/A	N/A
357	154,1	2082,0	N/A	N/A
358	50,3	710,0	150,6	N/A
359	60,7	1477,2	100,2	N/A
360	190,6	2393,4	N/A	N/A
361	62,5	288,0	102,7	N/A
362	170,0	732,6	N/A	N/A
363	31,7	88,9	24,8	N/A
364	257,3	1895,7	N/A	N/A
365	47,8	187,1	61,0	N/A
366	22,3	47,5	19,3	N/A
367	109,1	1098,7	N/A	N/A
368	19,8	47,2	30,3	N/A
369	16,2	36,9	12,1	N/A
370	19,4	56,5	13,5	N/A
371	28,9	147,3	35,7	N/A
372	33,9	78,7	35,7	N/A
373	277,5	2974,6	N/A	N/A

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) IC_{50} (nM)
374	581,6	6256,9	N/A	N/A
375	113,1	1561,6	N/A	N/A
376	164,8	2788,1	N/A	N/A
377	69,9	977,2	149,0	N/A
378	110,3	1374,6	N/A	N/A
379	474,9	4809,7	N/A	N/A
380	127,5	1994,2	N/A	N/A
381	147,5	1714,8	N/A	N/A
382	31,2	134,0	28,9	N/A
383	32,8	257,8	55,3	N/A
384	77,4	598,8	381,7	N/A
385	59,5	401,8	112,0	N/A
386	193,8	2911,9	N/A	N/A
387	355,0	4202,6	N/A	N/A
388	72,6	551,6	223,5	N/A
389	44,3	236,7	50,2	N/A
390	69,2	621,2	231,1	N/A
391	459,9	5367,8	N/A	N/A
392	170,9	3419,8	N/A	N/A
393	706,7	7376,4	N/A	N/A
394	111,6	887,1	N/A	N/A
395	365,2	2494,9	N/A	N/A
396	110,9	1859,9	N/A	N/A
397	75,6	668,0	51,9	N/A
398	197,0	3411,4	N/A	N/A
399	86,8	1309,2	129,2	N/A
400	110,0	1427,0	N/A	N/A
401	94,9	1249,8	261,5	N/A
402	114,1	1349,6	N/A	N/A
403	50,3	738,7	105,0	N/A
404	293,8	6841,7	N/A	N/A
405	48,2	331,7	70,0	N/A
406	46,5	299,7	46,2	N/A
408	159,2	3136,0	N/A	N/A
409	502,1	5012,6	N/A	N/A
410	69,6	1038,4	1667,0	N/A
411	264,3	2912,5	1667,0	N/A
412	184,1	2524,7	N/A	N/A
413	388,6	3712,7	N/A	N/A
414	298,0	3136,0	990,0	N/A
415	61,6	767,8	146,5	N/A
416	14,1	48,3	9,3	N/A
417	109,3	974,6	N/A	N/A
418	340,4	3890,4	N/A	N/A
419	402,4	5308,7	N/A	N/A
420	280,2	4516,5	N/A	N/A
421	135,3	685,8	N/A	N/A

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) IC_{50} (nM)
422	27,4	101,6	256,9	N/A
423	15,0	82,9	13,7	N/A
424	102,3	736,4	N/A	N/A
425	21,2	162,0	49,7	3238,7
426	24,5	157,0	23,5	1489,0
427	38,7	448,8	51,1	3764,4
428	24,1	135,4	33,4	1742,5
429	38,5	452,6	34,2	5466,1
430	45,1	333,2	25,1	4137,1
431	4,5	12,3	2,4	N/A
432	29,5	155,5	20,8	N/A
433	14,2	28,4	3,3	246,8
434	9,3	18,1	2,8	N/A
435	9,5	25,0	6,5	N/A
436	34,3	117,9	11,5	351,1
437	19,0	138,8	11,1	278,0
438	10,4	53,4	5,2	104,8
439	22,6	47,0	5,7	128,1
440	13,2	32,6	36,4	N/A
441	45,3	433,6	63,2	N/A
442	13,8	21,5	2,0	100,6
443	6,5	11,9	0,8	N/A
444	7,8	16,1	3,6	68,5
445	8,2	24,0	2,5	N/A
446	9,5	44,7	10,0	119,7
447	18,2	32,1	2,7	213,4
448	9,6	20,4	94,5	N/A
449	11,9	28,7	2,9	400,8
450	11,4	31,3	12,6	112,7
451	8,3	14,7	7,6	52,4
452	12,4	28,4	2,9	281,7
453	9,2	29,3	227,2	N/A
454	16,3	47,9	8,2	1938,2
455	23,2	53,3	5,5	904,7
456	14,7	30,0	6,7	N/A
457	22,4	35,4	2,8	521,9
458	59,0	210,4	29,7	4116,7
459	10,6	56,1	15,5	123,0
460	12,9	27,4	2,3	207,5
461	5,6	16,4	90,8	N/A
462	9,0	11,9	17,5	84,8
463	22,8	158,5	256,1	N/A
464	38,8	252,8	61,3	N/A
465	48,5	289,1	103,2	N/A
466	9,7	46,4	19,3	N/A
467	13,5	31,8	10,2	N/A
468	4,8	10,2	6,0	N/A

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) IC_{50} (nM)
469	12,0	27,3	17,6	N/A
470	5,5	10,4	4,0	41,0
471	18,3	29,5	10,6	175,3
472	14,5	77,0	30,1	N/A
473	17,4	58,4	8,2	642,2
474	33,7	88,3	22,1	N/A
475	20,0	50,0	3,4	252,5
476	20,0	55,1	21,3	N/A
477	35,4	95,0	28,9	N/A
478	18,3	39,9	3,2	208,3
479	12,6	51,4	10,4	242,0
480	7,4	29,3	8,3	N/A
481	28,4	65,4	18,8	N/A
482	9,1	22,9	25,9	N/A
483	19,4	28,3	6,8	159,2
484	38,2	75,2	14,4	814,4
485	289,6	4217,1	N/A	N/A
486	21,7	162,4	101,8	N/A
487	64,7	632,9	134,6	N/A
488	80,7	321,9	144,4	N/A
489	12,5	35,9	2,7	614,5
490	28,2	67,5	13,2	N/A
491	19,7	75,5	38,0	N/A
492	86,1	518,8	122,8	N/A
493	15,3	74,6	35,2	N/A
494	76,8	269,4	195,4	N/A
495	20,6	139,9	37,5	N/A
496	30,1	114,1	34,8	N/A
497	23,5	115,9	29,3	N/A
498	41,4	48,9	57,3	N/A
499	42,5	70,2	49,5	N/A
500	170,3	325,4	N/A	N/A
501	102,4	298,9	100,7	N/A
502	487,6	931,3	N/A	N/A
503	692,5	6084,2	N/A	N/A
504	25	140	88	>10.000
505	256	4286	NA	2662
506	213	638	NA	3427
507	10	77	15	79
508	28	117	64	143
509	14	91	NA	147
510	18	111	NA	192
511	61	514	NA	841
512	38	224	NA	380
513	276	2250	NA	3009
514	572	2430	NA	2231
515	108	1122	NA	1990

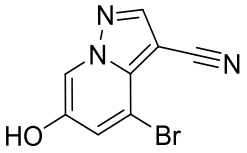
Ej. N.°	Enzima RET (tipo silvestre) IC_{50} (nM)	Enzima RET (V804M) IC_{50} (nM)	IC_{50} de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Enzima RET (G810R) IC_{50} (nM)
516	93	885	NA	1117
517	295	1766	NA	2474
518	28	579	192	476
519	235	2386	NA	1487
520	730	5111	NA	6810
521	78	695	170	1329
522	81	695	NA	1290
523	51	483	96	473
524	314	2114	NA	2780
525	1415	3518	NA	3633
526	90	817	NA	997
527	292	4765	NA	2041
528	148	1541	NA	1392
529	66	584	73	839
530	70	698	94	941
531	58	1322	176	2327
532	301	5330	NA	8885
533	124	767	NA	876
534	104	625	NA	1051
535	18	54	16	1534
536	43	256	18	1761
537	371	5945	NA	NA
538	172	1489	NA	NA
539	35	250	127	NA
540	72	559	210	NA
541	170	1253	NA	NA
542	12	150	18	229
543	7	31	9	102
544	4	28	8	65
545	12	74	51	1136
546	23	77	28	284
547	5	16	5	39
548	17	153	35	374
549	10	144	13	535
550	12	62	17	433
551	3	11	7	323
552	1	7	15	101
553	2	11	39	153
554	19	207	28	727
555	19	114	33	868
556	4	91	162	153
557	2529	1372	NA	3679
558	230	585	NA	3621
559	10	88	23,8	301,8
560	43,5	334,7	105,35	1462,9
561	165,3	972,7	292,65	2461,5

N/A = No disponible

Ejemplos de síntesis

Síntesis de intermediarios sintéticos

[00800] **Intermediario P1**



[00801] 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00802] **Parte A:** Preparación de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina

[00803] 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).

[00804] 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.

[00805] **Parte B:** Preparación de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00806] 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).

[00807] 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).

[00808] 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 (2 × 500 ml). 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).

[00809] 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 (3 × 50 ml) y MTBE (3 × 50 ml). 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).

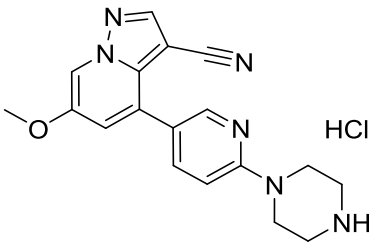
[00810] Etapa 5: Preparación de oxima de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído. A una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (4,84 g, 19,0 mmol) en EtOH (253 ml) a temperatura ambiente, se agregaron agua (127 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (1,98 g, 28,5 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).

[00811] 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 (200 ml) y MTBE (300 ml) 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).

[00812] 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).

[00813] **Intermediario P2**



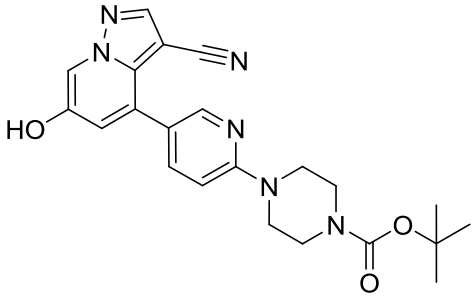
[00814] 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00815] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución agitada de 4-bromo-6-

metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1,** etapa 6 de Parte B; 425 mg, 1,69 mmol) en dioxano (33,7 ml) se trató con ter-butil 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (985 mg, 2,53 mmol) y $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (1,69 ml, 3,37 mmol). Después de purgarse con $N_{2(g)}$ durante 5 min, la mezcla se trató con X-Phos (161 mg, 0,337 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (77,2 mg, 0,0843 mmol), y se volvió a purgar con $N_{2(g)}$ durante 5 min más. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 80 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc, 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 (0-50 % 20 % de MeOH/DCM en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (842 mg, rendimiento cuantitativo).

[00816] Etapa 2: Preparación de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (842 mg, 1,94 mmol) en 20 % de MeOH/DCM (20 ml) se trató con HCl 5 a 6 N en iPrOH (5 ml, 1,94 mmol). Después de agitar durante 6 h a temperatura ambiente, la suspensión se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con agua para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de clorhidrato (459 mg, 71 % de rendimiento).

[00817] **Intermediario P3**

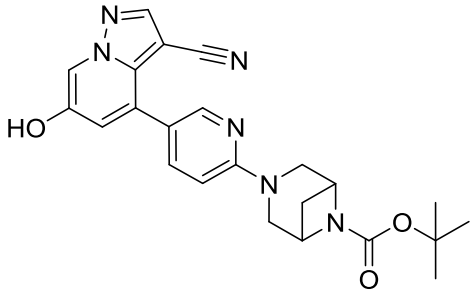


[00818] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[00819] Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 1,20 g, 5,04 mmol) y ter-butil 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (2,36 g, 6,05 mmol) en $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (2,63 ml, 5,25 mmol) y dioxano (2 ml) se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (121 mg, 0,105 mmol) y se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min más. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C en una atmósfera de $N_{2(g)}$. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (100 ml). La mezcla bifásica

resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/ agua como el eluyente del gradiente). El residuo purificado, pero de color amarillo, se disolvió en DCM, y luego se trató con carbón activado. La mezcla de carbón se filtró a través de Celite® y se enjuagó con DCM adicional antes de concentrar el filtrado al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (1,55 g, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 421,1 (M+H).

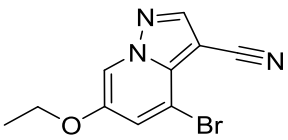
[00820] **Intermediario P4**



[00821] ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[00822] En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 181 mg, 0,761 mmol) en dioxano (7,61 ml) se trató con ácido (6-(6-(ter-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico (**Intermediario R4;** 243 mg, 0,761 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (44,0 mg, 0,0381 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (381 µl, 0,761 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, luego el recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, 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 (25-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (72 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

[00823] **Intermediario P5**

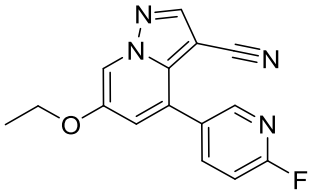


[00824] 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00825] 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.

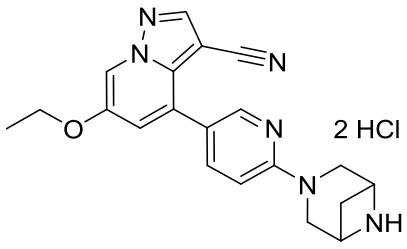
[00826] **Intermediario P6**



[00827] 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00828] 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 durante 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).

[00829] **Intermediario P7**



[00830] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00831] Se usaron dos métodos (Método A y Método B, como se muestra a continuación) para preparar este intermediario.

[00832] Método A:

[00833] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 347 mg, 1,23 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (365,6 mg, 1.844 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (1.699 g, 12,29 mmol) en DMSO (6,15 ml) se agitó durante 3 días a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua 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 crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (434,5 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

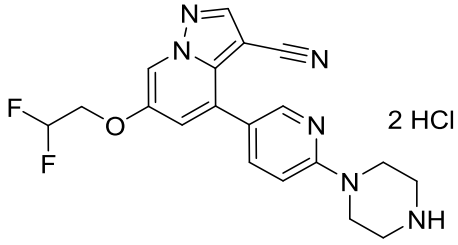
[00834] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (44 mg, 0,096 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4N en dioxanos (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de introducir HCl 4N adicional en dioxanos (2 ml). Después de agitar durante 1 hora más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (34 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 361,1 (M+H).

[00835] Método B:

[00836] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P5**; 38 mg, 0,14 mmol) en dioxano (1,4 ml) se trató secuencialmente con ácido (6-(6-(ter-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico (**Intermediario R4**; 50 mg, 0,16 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,2 mg, 0,007 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (0,7 ml, 0,14 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, luego el recipiente se selló. La mezcla se agitó durante 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, 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 (25-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (44 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

[00837] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Igual que en la Etapa 2 del Método A anterior.

[00838] **Intermediario P8**

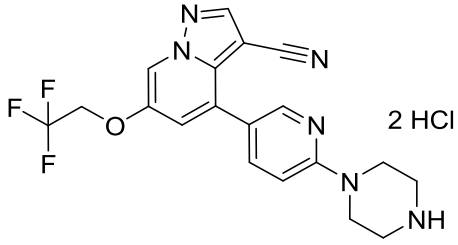


[00839] 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00840] Etapa 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 88 mg, 0,21 mmol), 2-bromo-1,1-difluoroetano (36,4 mg, 0,251 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (86,78 mg, 0,6279 mmol) en DMF (2,09 ml) se agitó durante 24 h a 50 °C Posteriormente, se introdujo 2-bromo-1,1-difluoroetano adicional (36,40 mg, 0,2512 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 6 h más a 50 °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 salmuera, luego 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 en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como sal de 2,2,2-trifluoroacetato (30 mg, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[00841] Etapa 2: Preparación de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (30 mg, 0,0619 mmol) en DCM (1 ml) se trató por goteo con HCl 4 M en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se introdujo HCl 4 M adicional en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La reacción se monitoreó para determinar que se había completado mediante LCMS y, una vez que se completó, se concentró al vacío, y se azeotropó con Et_2O (3 x 10 ml), para obtener el compuesto del título como la sal de diclorhidrato (23,8 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

[00842] **Intermediario P9**

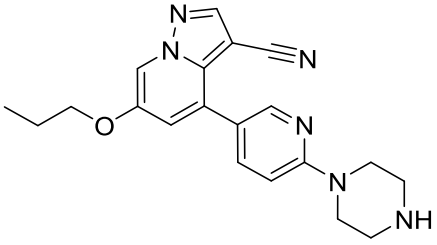


[00843] 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00844] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 100 mg, 0,238 mmol) en DMF (1,19 ml) se trató con DIEA (124,6 µl, 0,7135 mmol) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (51,40 µl, 0,3567 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc, agua y salmuera. Los extractos orgánicos resultantes se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (30 mg, 25 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[00845] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (30 mg, 0,060 mmol) en DCM (1 ml) se trató por goteo con HCl 4 M en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se introdujo HCl 4 M adicional en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La reacción se monitoreó para determinar que se había completado mediante LCMS y, una vez que se completó, se concentró al vacío, y se azeotropó con Et_2O (3 x 10 ml), para obtener el compuesto del título como la sal de diclorhidrato (24 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 403,1 (M+H).

[00846] **Intermediario P10**



[00847] 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

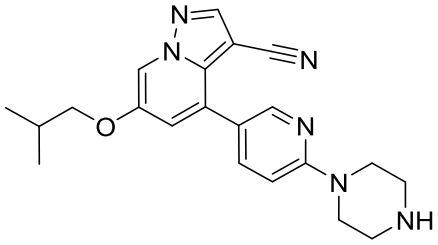
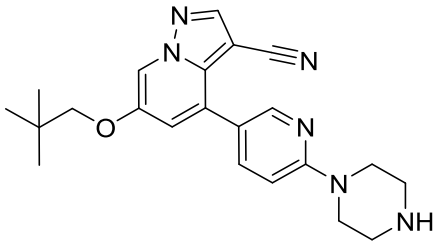
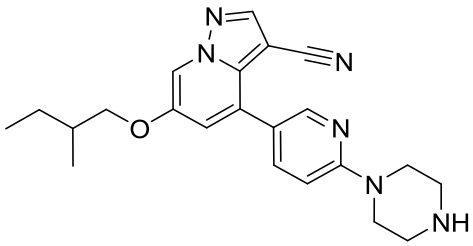
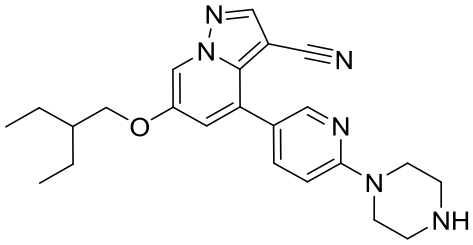
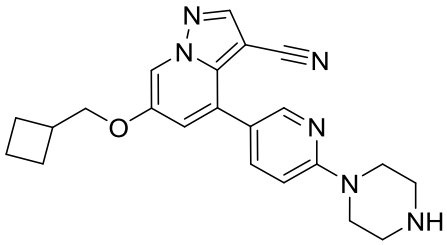
[00848] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla agitada de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 101,3 mg, 0,2409 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (66,59 mg, 0,4818 mmol) en DMF (1,21 ml) se trató lentamente con 1-bromopropano (24,1 µl, 0,265 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego 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 crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-6 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (100 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[00849] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,216 mmol) en DCM (1,08 ml) se trató con TFA (1,08 ml, 0,2162 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. 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 (78 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

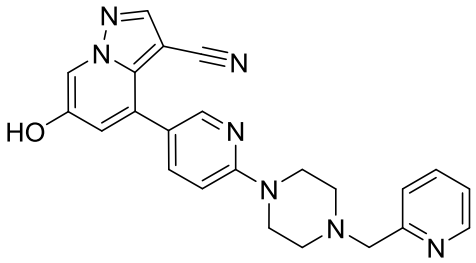
[00850] Todos los compuestos intermediarios de la Tabla **AA** y sus precursores de piperazina protegida con Boc se prepararon y se purificaron con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Intermediario P10**. En cada caso, 1-bromopropano se reemplazó por el haluro de alquilo adecuado, y se usó un eluyente del gradiente adecuado para la purificación cromatográfica de cada precursor de carbamato de t-butilo. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera

acorde.

Tabla AA

Int. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
P11		6-isobutoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	377,2 (M+H)
P12		6-(neopentiloxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	391,2 (M+H)
P13		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	391,2 (M+H)
P14		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	405,2 (M+H)
P15		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	389,2 (M+H)

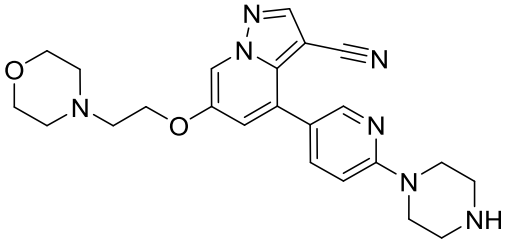
[00851] Intermediario P16



[00852] 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00853] En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1;** 100 mg, 0,420 mmol) y 1-(piridin-2-ilmetil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (**Intermediario R9;** 192 mg, 0,504 mmol) en dioxano (4 ml) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (1,05 ml, 2,10 mmol) se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (48,5 mg, 0,0420 mmol) y se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min más. El recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante 15 h a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (5 ml) y se trató con $HCl_{(ac)}$ 2 M (0,9 ml). La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (34 mg, 20 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 412,1 (M+H).

[00854] **Intermediario P17**



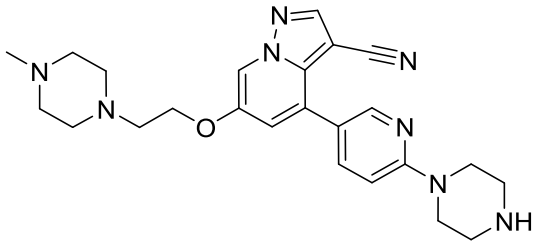
[00855] 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00856] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución fría (0 °C) de *PPh*$_3$ (444 mg, 1,69 mmol) en 1:1 DCM:THF (10,0 ml) se trató con DIAD (333 µl, 1,69 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 356 mg, 0,847 mmol) y 2-

morfolinoetan-1-ol (207 µl, 1,69 mmol) en 1:1 DCM:THF (20,0 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-30 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener compuesto del título (303 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

[00857] Etapa 2: Preparación de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (303 mg, 0,568 mmol) en DCM (4,0 ml) se trató con TFA (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche 30 min a temperatura ambiente, luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (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 se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se separaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (100 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 434,1 (M+H).

[00858] **Intermediario P18**

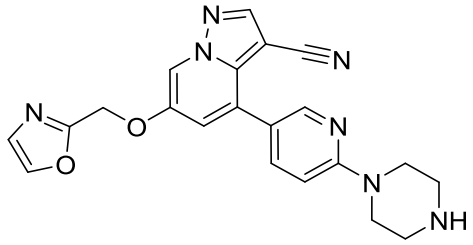


[00859] 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00860] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución fría (0 °C) de *PPh₃* (233,9 mg, 0,8919 mmol) en 1:1 DCM:THF (6,0 ml) se trató con DIAD (175,6 µl, 0,8919 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 250,0 mg, 0,5946 mmol) y 1-(N-hidroxietil)-4-metilpiperazina (102,9 mg, 0,7135 mmol) en 1:1 DCM:THF (12,0 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílice (1-30 % de DCM-MeOH con 2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título que se usó inmediatamente en la etapa 2. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

[00861] Etapa 2: Preparación de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato in 1:1 DCM:TFA (6,0 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se concentró 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 dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ 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 (146,4 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

[00862] **Intermediario P19**



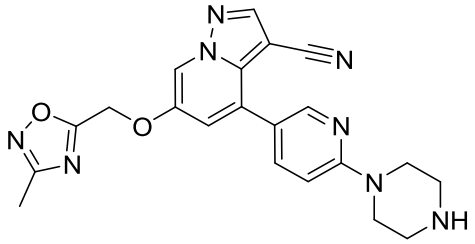
[00863] 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00864] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla a temperatura ambiente de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 77,5 mg, 0,184 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (50,9 mg, 0,369 mmol) en DMF (1,84 ml) se trató con 2-(clorometil)oxazol (43,3 µl, 0,369 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C, y luego se agregó 2-(clorometil)oxazol adicional (10 µl, 0,0852 mmol). Después de agitar durante 3 días a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla 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 crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (44 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,8 (M+H).

[00865] Etapa 2: Preparación de 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (44 mg, 0,088 mmol) en DCM (880 µl) se trató con TFA (880 µl, 0,088 mmol), luego se agitó

durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se neutralizó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (30 mg, 85 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 401,8 (M+H).

[00866] **Intermediario P20**



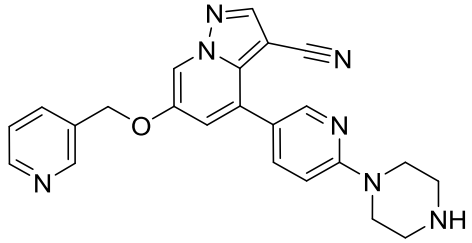
[00867] 6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00868] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla a temperatura ambiente de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 83 mg, 0,120 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (54,6 mg, 0,395 mmol) en DMF (1,97 ml) se trató con 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (40,5 µl, 0,395 mmol) y se agitó durante 3,5 h a 80 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (70,9 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,8 (M+H).

[00869] Etapa 2: Preparación de 6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (70,9 mg, 0,137 mmol) en DCM (1,37 ml) se trató con TFA (1,37 ml, 0,137 mmol), luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se neutralizó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título

(21 mg, 37 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 416,8 (M+H).

[00870] **Intermediario P21**

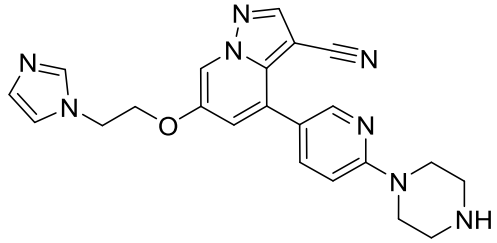


[00871] 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00872] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 0,1002 g, 0,2383 mmol) y piridin-3-ilmetanol (25,45 µl, 0,2621 mmol) en THF (1,19 ml) se trató con PPh_3 (125,0 mg, 0,4766 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min antes de introducir DIAD (92,67 µl, 0,4766 mmol). Después de purgarse con $Ar_{(g)}$ durante 1 minuto más, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron secuencialmente con agua y salmuera, 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 (1-6 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (107 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 412,2 [(M-Boc)+H].

[00873] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (107 mg, 0,209 mmol) en DCM (1,05 ml) se trató con TFA (48,3 µl, 0,627 mmol), luego se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se neutralizó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (86 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

[00874] **Intermediario P22**

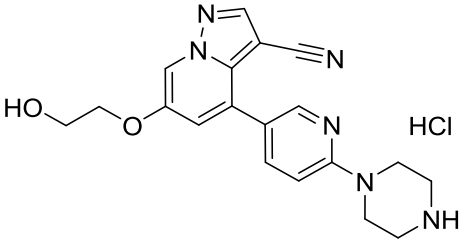


[00875] 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00876] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 0,1002 g, 0,2383 mmol) y 2-(1H-imidazol-1-il)etan-1-ol (23,04 µl, 0,2383 mmol) en THF (1,19 ml) se trató con PPh_3 (78,13 mg, 0,2979 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min antes de introducir DIAD (57,92 µl, 0,2979 mmol). Después de purgarse con $Ar_{(g)}$ durante 2 minutos más, la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2-(1H-imidazol-1-il)etan-1-ol adicional (23,04 µl, 0,2383 mmol), PPh_3 (62,50 mg, 0,2383 mmol) y DIAD (46,34 µl, 0,2383 mmol), y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, 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 (1-9 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (24 mg, 20 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

[00877] Etapa 2: Preparación de 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (24 mg, 0,0466 mmol) en DCM (933 µl) se trató con TFA (933 µl, 0,0466 mmol), luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se trató por goteo con $Na_2CO_{3(ac)}$ hasta que la evolución de gas de la solución terminó. La mezcla bifásica se diluyó 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 limpiamente el compuesto del título (19,4 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

[00878] **Intermediario P23**

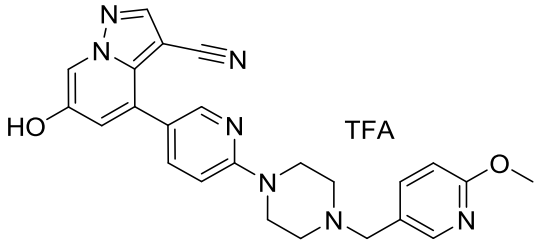


[00879] 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00880] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 250 mg, 0,595 mmol), (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (128 µl, 0,743 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (247 mg, 1,78 mmol) en DMF (2,97 ml) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos, eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (30 mg, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 579,8 (M+H).

[00881] Etapa 2: Preparación de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 4-(5-(6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (325 mg, 0,562 mmol) en DCM (2,81 ml) se trató por goteo con HCl 4 M en dioxanos (2,81 ml, 11,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (225 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 364,9 (M+H)

[00882] **Intermediario P24**

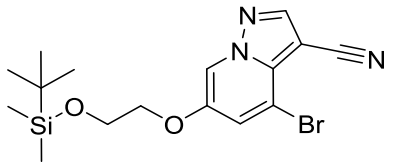


[00883] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00884] Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

(**Intermediario P1;** 100 mg, 0,420 mmol), 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (**Intermediario R10;** 207 mg, 0,504 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (19,4 mg, 0,0168 mmol), $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (630 µl, 1,26 mmol) y 1,4-dioxano (2,80 ml) se roció con $N_{2(g)}$, luego se agitó durante la noche a 85 °C en una atmósfera de $N_{2(g)}$. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (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 2,2,2-trifluoroacetato (145 mg, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

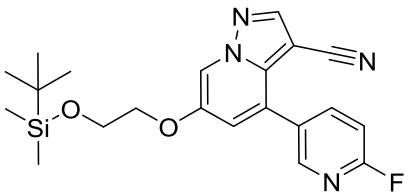
[00885] **Intermediario P25**



[00886] 4-bromo-6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00887] 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).

[00888] **Intermediario P26**

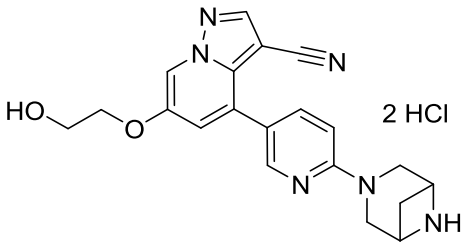


[00889] 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00890] 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 durante 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).

[00891] **Intermediario P27**



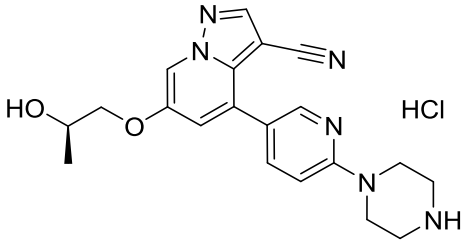
[00892] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P26;** 110 mg, 0,267 mmol), ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (159 mg, 0,800 mmol) en DMSO (2,5 ml) se agitó durante 1 hora a 110 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se aislaron y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (22 mg, 17 % de rendimiento), que se usó en la etapa 2. MS (apci) m/z = 591,2 (M+H).

[00893] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (22 mg, 0,046 mmol) en DCM (2 ml) se trató

con HCl 4 N en dioxanos (3 ml, 0,046 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (17 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

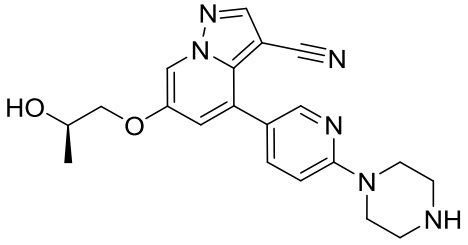
[00894] Intermediario P28



[00895] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00896] Una solución de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 116;** 68,3 mg, 0,143 mmol) en DCM (714 µl) se trató con TFA (110 µl, 1,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se convirtió en la sal de HCl disolviendo la sal en HCl 6 N en iPrOH, luego se concentró la mezcla al vacío, lo que produjo limpiamente el compuesto del título como la sal de clorhidrato (59,2 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

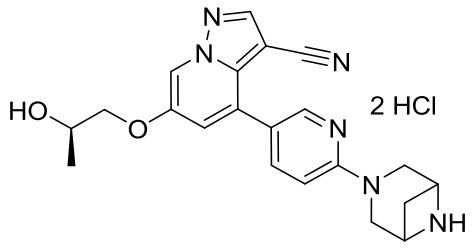
[00897] Intermediario P29



[00898] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00899] Una solución de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 116;** 40 mg, 0,084 mmol) en DCM (418 µl) se trató con TFA (64 µl, 0,84 mmol), luego se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dividió en DCM y $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (7,2 mg, 23 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[00900] **Intermediario P30**

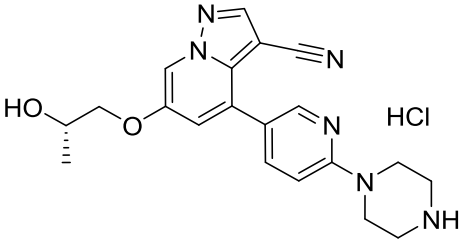


[00901] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00902] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una suspensión de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P4;** 40 mg, 0,0925 mmol) en DMF (462 µl) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2.378 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (R)-2-metiloxirano (32,4 µl, 0,462 mmol) en DMF (462 µl) La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, luego durante la noche a 50 °C, antes de introducir (R)-2-metiloxirano adicional (130 µl, 1,85 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetato de etilo en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (16 mg, 28 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

[00903] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (etapa 1; 16 mg, 0,0254 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (11,8 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

[00904] **Intermediario P31**

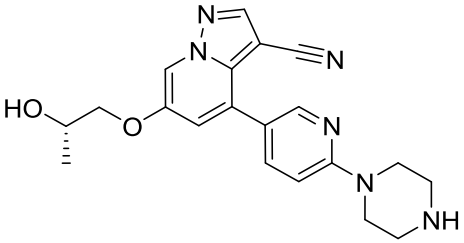


[00905] (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00906] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una suspensión de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (2,38 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (S)-2-metiloxirano (138 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a 50 °C, luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de DCM en hexanos, y luego 20 % de DCM/MeOH como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (176 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,9 (M+H).

[00907] Etapa 2: Preparación de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (etapa 1) en 1:1 DCM:TFA (2 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trató con HCl 6 N en iPrOH (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (153 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 378,9 (M+H).

[00908] **Intermediario P32**

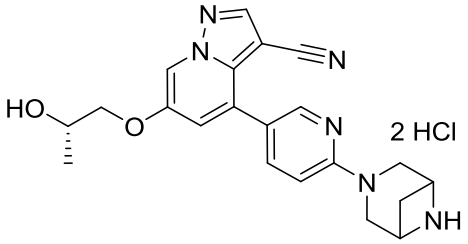


[00909] (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00910] Una solución de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-

hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario 31**, Etapa 1; 17 mg, 0,036 mmol) y TFA (27 µl, 0,36 mmol) en DCM (178 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en DCM y $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (13 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,1 (M+H).

[00911] **Intermediario P33**



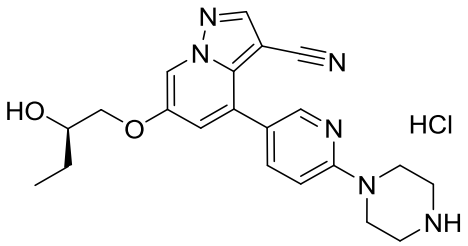
[00912] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00913] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una suspensión de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P4;** 40 mg, 0,093 mmol) en DMF (462 µl) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (63,9 mg, 0,462 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (S)-2-metiloxirano (32,4 µl, 0,462 mmol) en DMF (462 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, luego durante la noche a 50 °C, antes de introducir (S)-2-metiloxirano adicional (97,2 µl, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se dividió en EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. 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 purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (15 mg, 28 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

[00914] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (etapa 1; 15 mg, 0,026 mmol) en DCM (3 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (3 ml) y se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (12 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

[00915] **Intermediario P34**

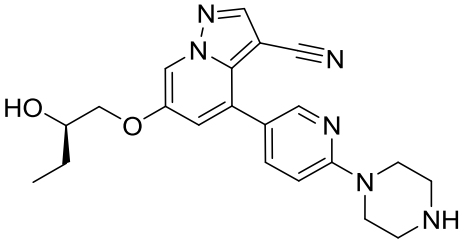


[00916] (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00917] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (2,38 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (329,0 mg, 2,38 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató lentamente con una solución de (R)-2-etiloxirano (171 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a 50 °C, luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de DCM en hexanos, y luego 20 % de DCM/MeOH como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (190 mg, 81,4 %). MS (apci) m/z = 492,9 (M+H).

[00918] Etapa 2: Preparación de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de (R)-ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato en 1:1 DCM:TFA (3 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se absorbió en HCl 6 N en iPrOH (3 ml), luego se concentró inmediatamente al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (166 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

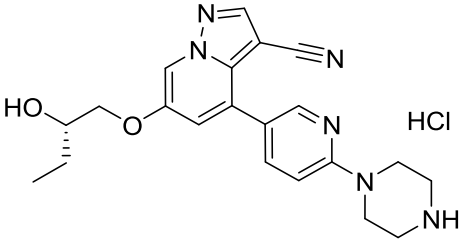
[00919] **Intermediario P35**



[00920] (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00921] Una solución de (R)-ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P34**, Etapa 1; 52,5 mg, 0,107 mmol) en DCM (1,07 ml) se trató con TFA (1,07 ml, 0,107 mmol), luego se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado 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 (41,9 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

[00922] **Intermediario P36**



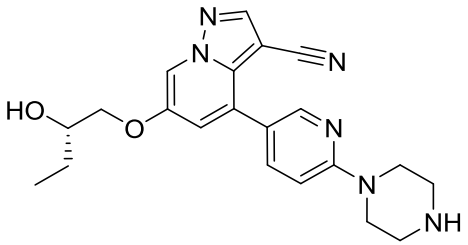
[00923] (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00924] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (2,38 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (329,0 mg, 2,38 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató lentamente con una solución de (S)-2-etiloloxirano (171 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). Después de agitar durante 1 día a 50 °C, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de DCM en hexanos, y luego 20 % de DCM/MeOH como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (175 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

[00925] Etapa 2: Preparación de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-

il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato en 1:1 DCM:TFA (3 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se absorbió en HCl 6 N en iPrOH (3 ml) y luego se concentró inmediatamente al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (153 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 392,8 (M+H).

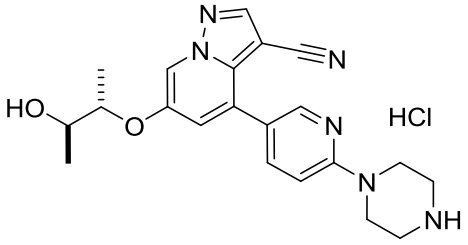
[00926] **Intermediario P37**



[00927] (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00928] Una solución de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P36,** Etapa 1; 86 mg, 0,17 mmol) en DCM (1,2 ml) se trató con TFA (1,2 ml, 0,17 mmol), luego se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado 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 (30 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

[00929] **Intermediario P38**



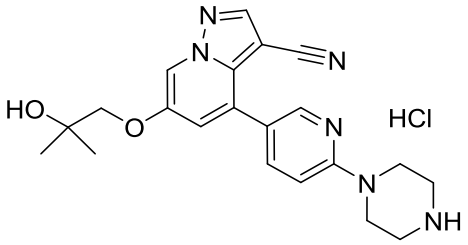
[00930] 6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00931] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una suspensión de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (1 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (2*R**,3*R**)-2,3-dimetiloxirano (171 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de DCM en hexanos, y luego 20 % de DCM/MeOH como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (223 mg, 95,6 %). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

[00932] Etapa 2: Preparación de 6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato en 1:1 DCM:TFA (3 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 6 N en iPrOH (3 ml), luego se concentró inmediatamente al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (195 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

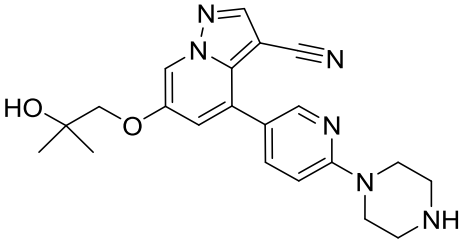
[00933] **Intermediario P39**



[00934] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00935] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 152;** 234 mg, 0,476 mmol) en 1:1 DCM:TFA (3 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 6 N en iPrOH (3 ml) y luego se concentró inmediatamente al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (187 mg, 92 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

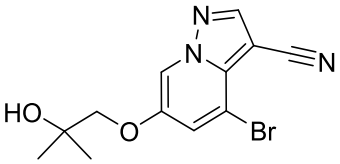
[00936] **Intermediario P40**



[00937] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00938] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 152;** 17 mg, 0,035 mmol) en DCM (173 µl) se trató con TFA (27 µl, 0,35 mmol), luego se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en DCM (10 ml) y $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (14 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

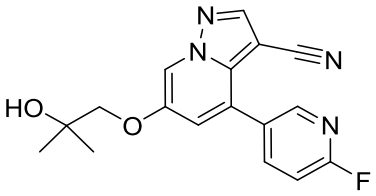
[00939] **Intermediario P41**



[00940] 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00941] 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).

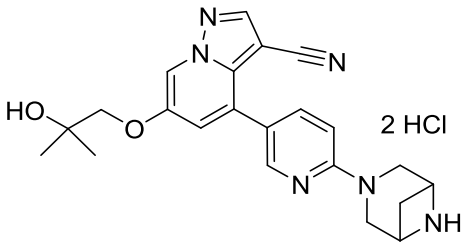
[00942] **Intermediario P42**



[00943] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00944] 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).

[00945] **Intermediario P43**



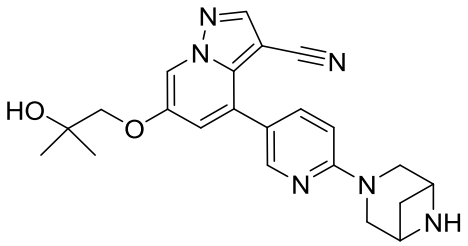
[00946] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00947] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 1,70 g, 8,55 mmol), ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (1,70 g, 8,55 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (7,88 g, 57,0 mmol) en DMSO (7 ml) se agitó durante 12 h a 90 °C. La suspensión espesa resultante se diluyó con DMSO (2 ml) adicional y se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla acuosa se lavó con DCM. 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 (30-80 % de EtOAc/hexanos como el sistema de eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,87 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

[00948] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-

il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (véase la etapa 1; 3,05 g, 6,04 mmol) en DCM (20 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (15,1 ml, 60,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó durante con DCM y tolueno, y luego se sometió a ultrasonido antes de concentrarlo al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (2,44 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

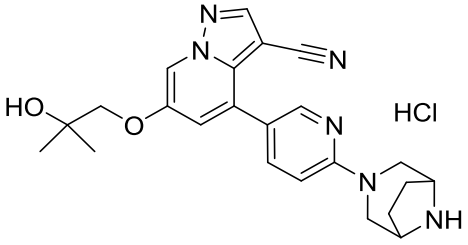
[00949] **Intermediario P44**



[00950] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00951] Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P43,** etapa 2; 2,0 g, 4,2 mmol) en DCM (42 ml) se lavó con $NaOH_{(ac)}$ 1 N. Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con DCM. Todos los extractos orgánicos luego se combinaron, lavaron con salmuera, luego se pasaron a través de una frita del PS y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (244 mg). Como una cantidad significativa del producto deseado permaneció en los extractos acuosos, los extractos acuosos combinados se sometieron a una serie de extracciones, primero con 20 % de iPrOH en DCM (3 x 50 ml). Las extracciones acuosas se trataron luego con NaCl, y agitaron 3 h con 20 % de iPrOH en DCM (200 ml). Las extracciones acuosas se separaron y diluyeron con MeOH (500 ml). La suspensión resultante se filtró, y todos los extractos orgánicos de la secuencia de extracción se combinaron y se concentraron al vacío para obtener una recuperación total de 1,75 g del compuesto del título contaminado con sales inorgánicas. El material contaminados se trituró con DCM y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (1,26 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

[00952] **Intermediario P45**

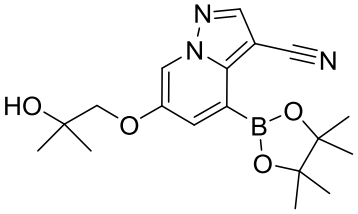


[00953] 4-(6-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00954] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato. Una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P41;** 45 mg, 0,145 mmol), ácido (6-(8-(ter-butoxicarbonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)borónico (**Intermediario R11;** 53,2 mg, 0,160 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (16,8 mg, 0,0145 mmol) en $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (363 µl, 0,725 mmol) y dioxano (725 µl) se roció con $N_{2(g)}$, luego se agitó durante 3 h a 100 °C en una atmósfera de $N_{2(g)}$. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío, lo que produjo el compuesto del título crudo (64 mg) que se usó directamente en la próxima etapa. MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

[00955] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octane-8-carboxilato (64 mg, 0,12 mmol) en 1:1 DCM:TFA (1 ml) se agitó durante 15 min 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) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con HCl 6 N en iPrOH (2 ml), y luego se concentró inmediatamente al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (24 mg, 43 % de rendimiento total). MS (apci) m/z = 419,2(M+H).

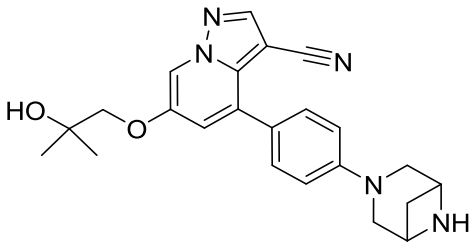
[00956] **Intermediario P48**



[00957] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00958] 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 hasta 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).

[00959] **Intermediario P49**



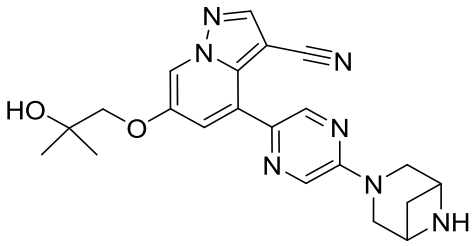
[00960] 4-(4-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00961] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(4-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. En un recipiente de presión, una mezcla de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P48;** 0,100 g, 0,280 mmol), ter-butil 3-(4-bromofenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R14;** 98,9 mg, 0,280 mmol), X-Phos (26,7 mg, 0,0560 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (12,8 mg, 0,0140 mmol) en dioxano (1,0 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 1 min. La mezcla se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (420 µl, 0,840 mmol), y luego se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min más antes de sellar el recipiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 85 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (10 % de acetona en DCM como el eluyente) para obtener el compuesto del título (86 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 404,2 (des-Boc M+H).

[00962] Etapa 2: Preparación de 4-(4-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-

(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(4-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (86 mg, 0,17 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (26 µl, 3,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en $NaOH_{(ac)}$ 1 M (pH 14). La mezcla acuosa resultante se saló con $NaCl_{(s)}$ y se extrajo con $CHCl_3$. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (62 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 404,2 (M+H).

[00963] **Intermediario P50**



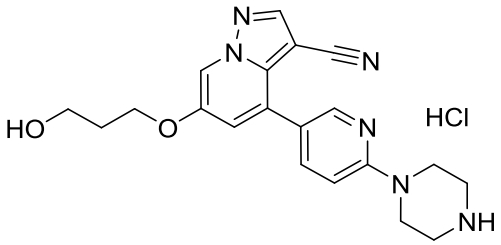
[00964] 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00965] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. En un recipiente de presión, una mezcla de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P48;** 0,100 g, 0,280 mmol), ter-butil 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R15;** 91,4 mg, 0,294 mmol), X-Phos (26,7 mg, 0,0560 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (12,8 mg, 0,0140 mmol) en dioxano (1,0 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 1 min. La mezcla se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (420 µl, 0,840 mmol), y luego se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min más antes de sellar el recipiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 85 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (20 % de acetona en DCM como el eluyente) para obtener el compuesto del título (62 mg, 37 % de rendimiento).

[00966] Etapa 2: Preparación de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (68 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (21 µl, 2,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura

ambiente, luego se concentró la mezcla al vacío. El residuo se suspendió en $NaOH_{(ac)}$ 1 M (pH 14). La mezcla acuosa resultante se saló con $NaCl_{(s)}$ y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (39 mg, 64 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

[00967] **Intermediario P51**



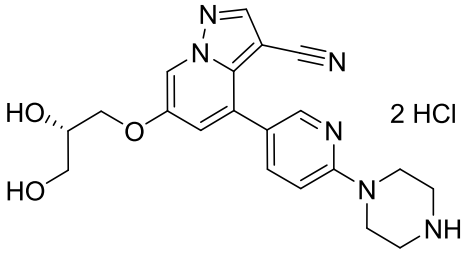
[00968] 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00969] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(6-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 250 mg, 0,595 mmol), (3-bromopropoxi)(ter-butil)dimetilsilano (136 µl, 0,743 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (247 mg, 1,78 mmol) en DMF (2,97 ml) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener limpiamente el compuesto del título (334 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 593,8 (M+H).

[00970] Etapa 2: Preparación de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato.

[00971] Una solución de ter-butil 4-(5-(6-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (334 mg, 0,563 mmol) en DCM (2,82 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (2,82 ml, 11,3 mmol) y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se concentró para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (234 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 378,9 (M+H).

[00972] **Intermediario P52**

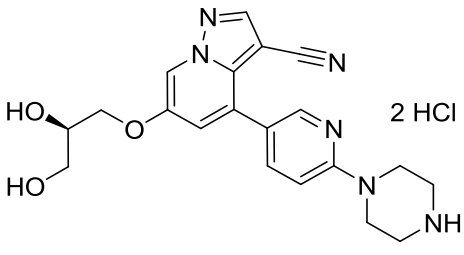


[00973] (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00974] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 150 mg, 0,357 mmol), (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (53,4 µl, 0,392 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (389 mg, 1,20 mmol) en DMF (3,57 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. 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 crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (30-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (71 mg, 37 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

[00975] Etapa 2: Preparación de (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (71 mg, 0,106 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (3 ml), y luego 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 clorhidrato (41,9 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 395,2 (M+H).

[00976] **Intermediario P53**



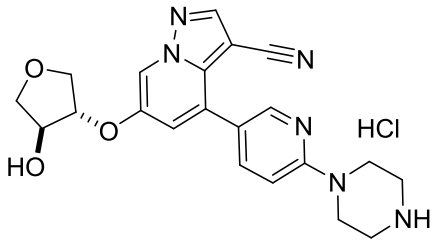
[00977] (R)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-

a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00978] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (130 mg, 0,309 mmol), (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (46,6 µl, 0,340 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (337 mg, 1,04 mmol) en DMF (3,09 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. 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 crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (30-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (40 mg, 24 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

[00979] Etapa 2: Preparación de (R)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (etapa 1; 40 mg, 0,075 mmol) en DCM (1 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (2 ml), y luego se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (30 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 395,2 (M+H).

[00980] **Intermediario P54**



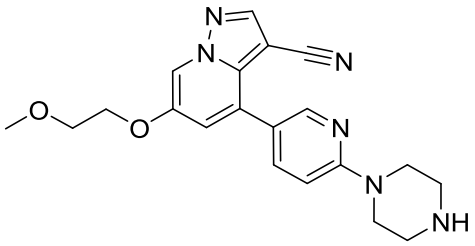
[00981] 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00982] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una suspensión de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 115 mg, 0,274 mmol) en DMF (1,37 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (189 mg, 1,37 mmol), luego se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de agregar (1R,5S)-3,6-dioxabiciclo[3.1.0]hexano (118 mg, 1,37 mmol) como una solución en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó

durante 1 día a 50 °C, luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de DCM en hexanos, y luego 20 % de DCM/MeOH como eluyentes) para obtener el compuesto del título. MS (apci) m/z = 508,8 (M+H).

[00983] Etapa 2: Preparación de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (en 1:1 DCM:TFA (2 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en HCl 6 N en iPrOH (2 ml), y se concentró posteriormente al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (83 mg, 69 % de rendimiento total). MS (apci) m/z = 406,8 (M+H).

[00984] **Intermediario P55**



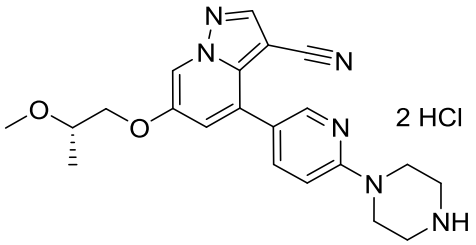
[00985] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00986] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución fría (0 °C) de PPh_3 (377,9 mg, 1.441 mmol) en 1:1 DCM:THF (10 ml) se trató con DIAD (283,7 µl, 1.441 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución en 1:1 DCM:THF (20,0 ml) de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 403,9 mg, 0,9606 mmol) y 2-metoxietanol (90,90 µl, 1,153 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego concentró al vacío y se purificó mediante sílice (50-100 % de hexanos-EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título que se usó inmediatamente en la etapa 2. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

[00987] Etapa 2: Preparación de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato en 1:1 DCM:TFA (10 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se concentró 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 dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (196,1 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[00988] **Intermediario P56**

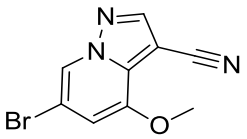


[00989] (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[00990] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución fría (0 °C) de *PPh₃* (210 mg, 0,799 mmol) en 1:1 DCM:THF (4 ml) se trató con DIAD (155 µl, 0,799 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una suspensión en 1:1 DCM:THF (4,0 ml) de (S)-2-metoxipropan-1-ol (72,0 mg, 0,799 mmol) y ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 168 mg, 0,400 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante sílice (0-100 % de acetona-hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (242 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[00991] Etapa 2: Preparación de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (197 mg, 0,400 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se azeotropó con Et_2O (5 ml), para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de clorhidrato (233 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

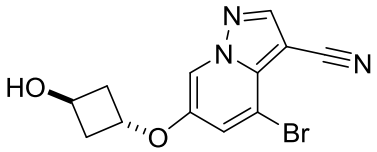
[00992] Intermediario P57



[00993] 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00994] A una solución de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (**Intermediario P1**, **Parte B**, Etapa 1, 400 g, 0,99 mol) en acetonitrilo (3,2 l), se agregó 2-cloroacrilonitrilo (130 g, 1,49 mol). La reacción se enfrió en un baño de agua-hielo hasta casi 0 ºC antes de agregar por goteo DBU (559 g, 3,67 mol). Después de calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (9,6 l) y se filtró. El sólido húmedo se absorbió en DCM, y la fase acuosa se retiró. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de sílice (800 g) y se lavó con DCM. El filtrado orgánico se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se trituró con MTBE (450 ml), se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo blancuzco (75 g, 30 % de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

[00995] **Intermediario P58**

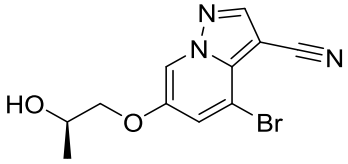


[00996] 4-bromo-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00997] En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 0,250 g, 1,05 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (0,435 g, 3,15 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con (1s,3s)-3-hidroxiciclobutil 4-metilbencensulfonato (**Intermediario R18**; 0,254 g, 1,05 mmol). El recipiente de reacción se selló, y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C, luego durante 2 d a 65 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente**,** la mezcla de reacción se vertió en 1:1 salmuera/agua (50 ml), se diluyó con MTBE (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. La suspensión bifásica se filtró al vacío, los sólidos se recolectaron, y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo del filtrado se combinó con los sólidos de la filtración y se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 1:1 EtOAc:hexanos como el eluyente) para obtener el compuesto del título (100 mg, 26

% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,97 (m, 4H).

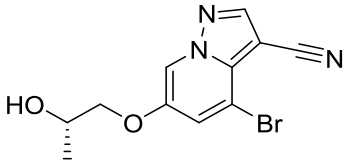
[00998] **Intermediario P59**



[00999] (R)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001000] 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 $K_2CO_{3(s)}$ (1.451 g, 10,5 mmol) y (R)-2-metiloxirano (2,21 ml, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a 50 °C en un recipiente sellado. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 5-90 % de ACN:agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (365 mg, 59 % 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).

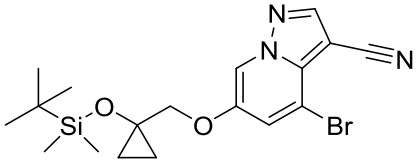
[001001] **Intermediario P60**



[001002] (S)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001003] 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).

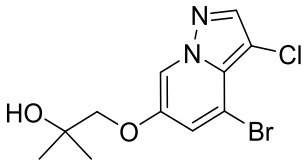
[001004] **Intermediario P61**



[001005] 4-bromo-6-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001006] Una solución fría (0 °C) de trifenilfosfina (885,9 mg, 3,378 mmol) en 1:1 THF:DCM (10 ml) se trató con DIAD (665,0 µl, 3,378 mmol), luego se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante se trató con una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 536,0 mg, 2.252 mmol) y (1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol (**Intermediario R19**; 546,8 mg, 2.702 mmol) en 1:1 THF:DCM (10 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró 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 (404,2 mg, 42 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,49-7,48 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,76-0,73 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

[001007] **Intermediario P62**



[001008] 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

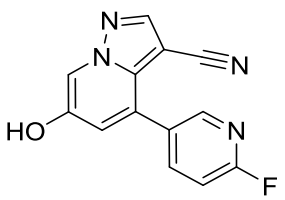
[001009] Etapa 1: <u>Preparación de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina.</u> Una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**Intermediario P1, Parte B, etapa 3**; 15 g, 66 mmol) en DCM (100 ml) se trató con NCS (8.821 g, 66,06 mmol), y la mezcla se sometió a ultrasonido durante 5 min. Después de agitar la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente, se introdujo NCS adicional (1,25 g). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h más, luego se diluyó con Et_2O (100 ml), se agitó durante 10 min y se sometió a ultrasonido durante 2 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío, y se enjuagaron los sólidos con Et_2O (2 x 100 ml). El filtrado se diluyó con Et_2O adicional (100 ml), luego se sometió a ultrasonido y se filtró al vacío. Los sólidos de ambas filtraciones se combinaron para obtener el compuesto del título (18,69 g, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z =

260,9, 263,0 (M+H).

[001010] Etapa 2: Preparación de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol. En una atmósfera de $N_{2(g)}$, (4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (7,59 g, 29,0 mmol) se suspendió en DCE (290 ml), luego se trató lentamente (5 min) con $AlCl_3$ (11,6 g, 87,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 76 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DMA (75 ml), lo que generó una ligera exotermia. El DCE se retiró al vacío, y el material residual se diluyó con agua (125 ml). La suspensión acuosa se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se filtró en frío al vacío. Los sólidos se enjuagaron con agua fría (0 °C) (50 ml) y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (7,00 g, 98 % de rendimiento). El material crudo se disolvió en DMA anhidro (150 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice, y se enjuagó el tapón con DMA anhidro adicional (7 x 50 ml). Una porción del filtrado (300 ml) se llevó a cabo en la Etapa 3. MS (apci) m/z = 246,9, 248,9 (M+H).

[001011] Etapa 3: Preparación de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. Una solución 0,06 M de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol en DMA (300 ml, 17,0 mmol se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (23,5 g, 170 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (7,45 ml, 84,9 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 3 h a 55 °C, se introdujo 2,2-dimetiloxirano adicional (7,45 ml, 84,9 mmol). La reacción producida se agitó durante la noche a 55 °C, antes de introducir una segunda alícuota de $K_2CO_{3(s)}$ (10 g, 72,3 mmol) y 2,2-dimetiloxirano adicional (7,45 ml, 84,9 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 85 °C en un esfuerzo por completar la reacción. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de 1:1 $NH_4Cl_{(ac)}$saturado:agua (200 ml). La mezcla de reacción se inactivó se lavó con EtOAc (5x), y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con agua (100 ml), y los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (2,62 g, 34 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 319,0, 321,0 (M+H).

[001012] **Intermediario P63**



[001013] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001014] Etapa 1: Preparación de 6-bromo-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-

carbonitrilo. En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), una solución de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P57**; 200 g, 873 mmol) en DMA (2494 ml) se agitó a 40 °C y se trató por goteo (3 gotas/segundo) con $NaOH_{(ac)}$ 2 M (105 ml, 1746 mmol), luego con agua (5 ml; para enjuagar embudo de adición). Se agregó por goteo (3 gotas/ segundo) dodecil mercaptano (418 ml, 1746 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a 40 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (~10 °C) (8 l), y el pH se ajustó a ~5 con la adición de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. La mezcla de reacción inactivada se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, luego se dejó reposar durante 12 h a temperatura ambiente para permitir que se formara más precipitado. La mezcla luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarla al vacío, y se enjuagó con agua (1,5 l). La torta de filtro se secó al vacío durante 2 h, luego se trituró con heptano (2 l), se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (181 g, 87 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 11,81 (br s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,87 (d, 1H).

[001015] Etapa 2: Preparación de 6-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il trifluorometansulfonato. En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), una suspensión fría (4 °C) de 6-bromo-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 1; 100 g, 420,1 mmol) en DMA (2100 ml) se trató lentamente (10 min) con DIEA (146,7 ml, 840,2 mmol). La solución fría (2 °C) se trató por goteo (3 gotas/segundo) con una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metansulfonamida (157,6 g, 441,1 mmol) en DMA (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a baja temperatura (0-13 °C) durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente (15 min) en agua helada (8 l). La mezcla de reacción inactivada se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío a través de un papel de filtro de tela, y se compactó la torta de filtro con una espátula y se enjuagó con agua fría (3 l). La torta de filtro resultante se secó al vacío durante 3 d para obtener el compuesto del título (148,5 g, 96 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 9,60 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H).

[001016] Etapa 3: Preparación de 6-bromo-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla fría (0 °C) de 6-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il trifluorometansulfonato (Etapa 2; 98,5 g, 253 mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (56,4 g, 253 mmol) en dioxano (2 l) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min. La mezcla fría se trató con $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (8,26 g, 10,1 mmol) y se volvió a rociar con $Ar_{(g)}$ durante 5 min. Mientras se agitaba la mezcla resultante a 0 °C, una solución de KOAc (49,6 g, 506 mmol) en agua (500 ml) se agregó a la mezcla en

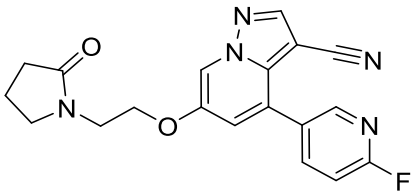
una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$). La mezcla se agitó mecánicamente durante la noche a temperatura ambiente a presión positiva de $N_{2(g)}$. La mezcla de reacción se vertió en agua (7 l) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se enjuagó MTBE (1 l). La torta de filtro resultante se secó al vacío para obtener el compuesto del título (75 g, 94 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 9,49 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,40 (m, 1H).

[001017] Etapa 4: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una suspensión de 6-bromo-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 3; 55,1 g, 174mmol), bis(pinacolato)diboro (46,3 g, 182mmol) y KOAc (51,2 g, 521 mmol) en DMSO (430 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (1,42 g, 1,74 mmol) y se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min más. La mezcla resultante se agitó mecánicamente durante 16 h a 70 °C a presión positiva de $N_{2(g)}$. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 1:1 EtOAc:agua (4,0 l) y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró. Los sólidos se enjuagaron secuencialmente con agua (500 ml) y EtOAc (500 ml), y el filtrado bifásico se separó. La capa orgánica se apartó temporalmente mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2 x 1 l) y salmuera (500 ml), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se trató con resina Si-Tiol (2 g; para barrer Pd residual) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Las suspensión se filtró, la resina se enjuagó con EtOAc, y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se sometió a cromatografía en sílice (con el uso de 5-60 % de hexanos-acetona como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío, lo que produjo material semipuro. El material semipuro se recristalizó en lotes mediante la disolución de una porción del material (12,3 g) en acetona (120 ml) a 60 °C. La solución caliente se trató con hexanos (120 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente antes de colocarla en un congelador a -18 °C durante 2 h. La suspensión fría se filtró al vacío, y se enjuagaron los sólidos puros con hexanos a temperatura ambiente. La repetición de este proceso de recristalización en el material crudo restante permitió el aislamiento limpio del compuesto del título (46,2 g, 73 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99-8,98 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 7,57-7,56 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 1,34 (s, 12H).

[001018] Etapa 5: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-

a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución fría (0 °C) de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 4; 22,96 g, 57,06 mmol) en THF (315 ml, 0,2 M) se trató con $NaOH_{(ac)}$ 2 M (142,6 ml, 285,3 mmol), y luego se agregó por goteo 35 % en peso de $H_2O_{2(ac)}$ (29,97 ml, 342,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C, antes de inactivarse con $Na_2S_2O_{3(ac)}$ 3 M (114,1 ml, 342,3 mmol) a 0 °C. La mezcla inactivada se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, antes de dividir la mezcla en MTBE (1 l) y agua (200 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 15 min y luego se filtró y se enjuagó con agua adicional. El filtrado bifásico resultante se separó, y los extractos orgánicos del filtrado se lavaron con $NaOH_{(ac)}$ 0,1 M (200 ml). Las extracciones acuosas se combinaron, se lavaron con MTBE (500 ml), luego se acidificaron a pH ~5 con el uso de ácido cítrico. La suspensión acuosa resultante se diluyó con agua adicional (250 ml), se agitó durante 30 min, y luego se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (11,3 g, 66 % de rendimiento). MS (APCI Neg), m/z = 253,0 (M-H).

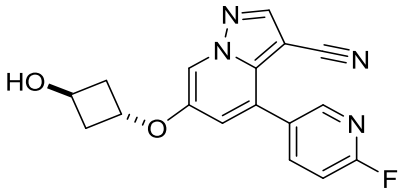
[001019] **Intermediario P64**



[001020] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001021] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P63**; 200 mg, 0,787 mmol) en DMA (6 ml) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (769 mg, 2,36 mmol) y 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona (139 mg, 0,944 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C en un recipiente sellado. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se dividió en agua y DCM, luego se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), 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 0-10 % MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (115 mg, 34 % de rendimiento). MS (apci), m/z = 366,1 (M+H).

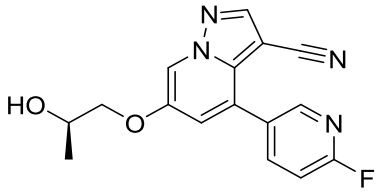
[001022] **Intermediario P65**



[001023] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001024] Una mezcla de 4-bromo-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P58**; 0,100 g, 0,325 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (629 mg, 2,82 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (217 mg, 0,188 mmol) en dioxano (1 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 1 min, luego se trató con $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (0,470 ml, 0,974 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min antes de sellar el recipiente de reacción. La mezcla se agitó durante 3 d a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 40 % de EtOAc en hexanos como el eluyente) para obtener limpiamente el compuesto del título (96 mg, 91 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 325,1 (M+H).

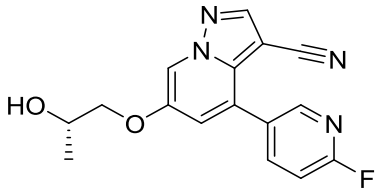
[001025] **Intermediario P66**



[001026] (R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001027] En un tubo de presión, una solución de (R)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P59**; 365 mg, 1,23 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (330 mg, 1,48 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (1849 µl, 3,70 mmol), luego se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla resultante se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (35,6 mg, 0,0308 mmol), luego se volvió a rociar 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 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 (229 mg, 60 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

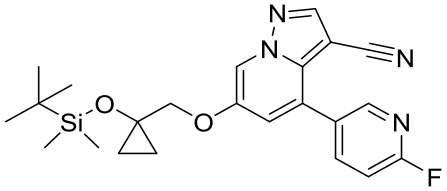
[001028] **Intermediario P67**



[001029] (S)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001030] En un tubo de presión, una solución de (S)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P60**; 357 mg, 1,21 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (323 mg, 1,45 mmol), y $Na_2CO_{3(ac)}$ 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).

[001031] **Intermediario P68**

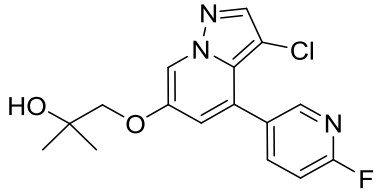


[001032] 6-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001033] Una solución de 4-bromo-6-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P61**; 404,2 mg, 0,9569 mmol), en 4:1 dioxano:agua (10 ml) se trató con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (234,8 mg, 1.053 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (110,6 mg, 0,09569 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (396,8 mg, 2.871 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ antes de sellar el recipiente de reacción. La mezcla se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH, se lavó con agua (1x), luego se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró 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 (292,6 mg, 70 % de rendimiento). ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,20-7,19 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

[001034] **Intermediario P69**

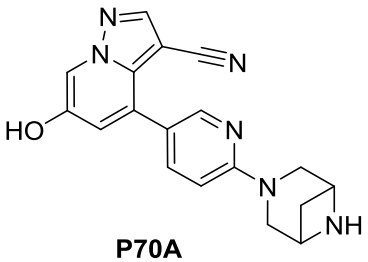


[001035] 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

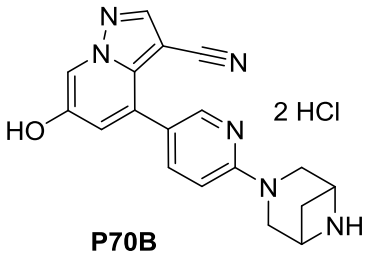
[001036] En un recipiente de presión, una mezcla de 1-((4-bromo-3-chloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediario P61**; 1,44 g, 4,51 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,51 g, 6,76 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (260 mg, 0,225 mmol) en dioxano (50 ml) se trató con $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (15 ml, 27 mmol). La mezcla resultante se roció con $N_{2(g)}$ durante 10 min, antes de sellar el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron 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 como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (370 mg, 25 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 336,1 (M+H).

[001037] **Intermediario P70A:** 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo e **Intermediario P70B:** 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001038]



P70A



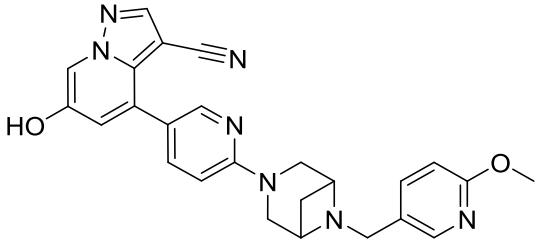
P70B

[001039] Etapa 1. Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P63;**

1,256 g, 4.941 mmol) y ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (1.371 g, 6.917 mmol) en DMSO (6 ml) se trató con DIEA (1.721 ml, 9.881 mmol). El recipiente de reacción se selló, y la mezcla se agitó durante 24 h a 60 °C. Se introdujo ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato adicional (0,586 g), y la mezcla se reacción se agitó durante 72 h a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml), y la suspensión resultante se filtró al vacío. Los sólidos se recolectaron, luego se disolvieron en EtOAc, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Por separado, el filtrado acuoso se volvió a extraer con 4:1 DCM:iPrOH (4x), y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo crudo y los sólidos de la filtración ambos se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-95 % de DCM:acetona como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 49 % de rendimiento). MS (apci), m/z = 433,2 (M+H).

[001040] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (1,0 g, 2,40 mmol) se disolvió en 1:1 TFA:DCM (5 ml), se diluyó con DCM (5 ml) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH (3x), y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el **Intermediario P70A:** 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (322,9 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci), m/z = 333,1 (M+H). Por separado, los extractos de $NaHCO_{3(ac)}$ se concentraron al vacío, y el residuo se disolvió en 4:1 DCM:iPrOH. La suspensión se filtró al vacío, y el filtrado se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Este residuo se disolvió en MeOH y se trató con HCl concentrado (10 ml). La suspensión se filtró y se concentró al vacío para retirar MeOH, antes de diluirla con MeOH (10 ml) y MTBE (40 ml). La suspensión resultante se sometió a ultrasonido durante algunos minutos, luego se filtró. Los sólidos se enjuagaron con MTBE y se secaron al vacío para obtener el **Intermediario P70B:** 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (450,7 mg, 46 % de rendimiento). MS (apci), m/z = 333,2 (M+H).

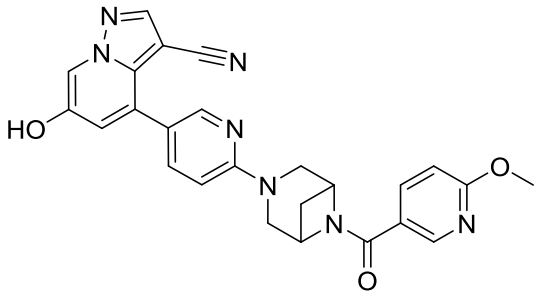
[001041] **Intermediario P71**



[001042] 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001043] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P70B**; 322,9 mg, 0,9715 mmol) en DCM (10 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (137,1 mg, 1.943 mmol) y 2 gotas de ácido acético glacial. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se trató con $NaBH(AcO)_3$ (514,8 mg, 2,429 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de introducir 6-metoxinicotinaldehído (34 mg) y $NaBH(AcO)_3$ (103 mg) adicionales. La mezcla resultante se agitó hasta que la LCMS indicó que el material de inicio se había consumido, antes de concentrar la mezcla. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con agua (2x). Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con 4:1 DCM:iPrOH (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, 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 (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 diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se lavaron con 4:1 DCM:iPrOH (3x), luego 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 (27,4 mg, 6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[001044] **Intermediario P72**

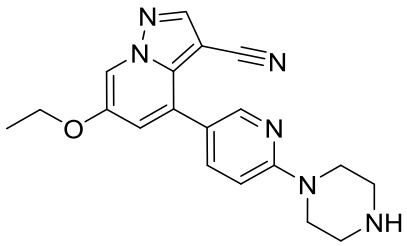


[001045] 6-hidroxi-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-

il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001046] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P70B**; 187,7 mg, 0,5647 mmol) en DCM (11,3 ml) se trató con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (86,48 mg, 0,5647 mmol), HATU (257,7 mg, 0,6776 mmol) y DIEA (393,5 µl, 2.259 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, antes de introducir secuencialmente ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (43,23 mg, 0,2824 mmol) y DIEA (199 µl, 1,13 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de MeOH/DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (68,6 mg, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

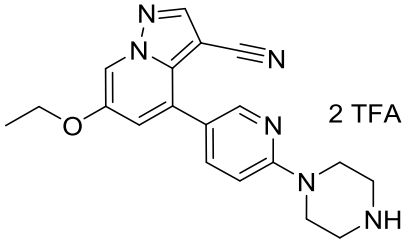
[001047] **Intermediario P73**



[001048] 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001049] Una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**; 255,7 mg, 0,9058 mmol) en DMSO (3,6 ml) se trató con ter-butil 1-piperazincarboxilato (337,4 mg, 1.812 mmol) y DIEA (315,6 µl, 1.812 mmol), y luego se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se disolvió en 1:1 DCM:TFA (5,0 ml). Después de agitar durante 30 min a 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). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se disolvieron en 4:1 DCM:iPrOH, y luego 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 (261,9 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

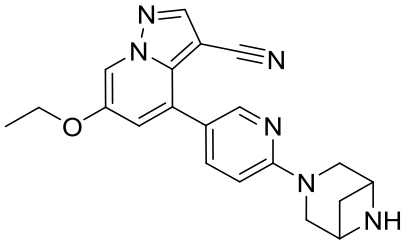
[001050] **Intermediario P74**



[001051] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001052] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 29**; 413 mg, 0,921 mmol) en DCM (8 ml) se trató con TFA (2 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[001053] **Intermediario P75**

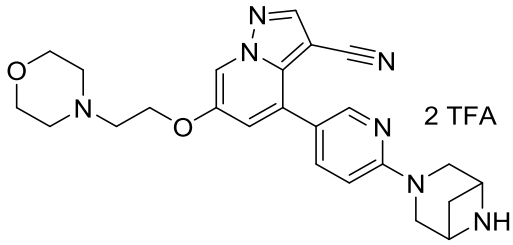


[001054] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001055] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**; 347 mg, 1,23 mmol) y ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (176,6 mg, 0,8908 mmol) en DMSO (0,8 ml) se trató con DIEA (221,7 µl, 1,273 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a 60 °C en un recipiente sellado. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos 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 0-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Este material se suspendió en DCM (1,0 ml) y se trató con 1:1 TFA:DCM (0,25 ml). Después de agitar durante 7 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. 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 (67,1 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 361,2 (M+H).

[001056] Intermediario P76

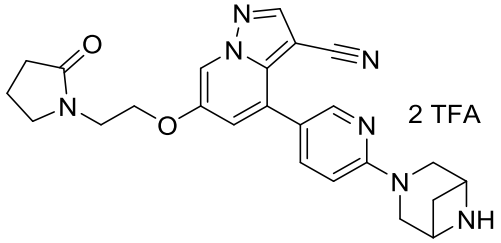


[001057] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001058] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P4;** 350 mg, 0,809 mmol) en DMA (4046 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (336 mg, 2,43 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (218 µl, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (10 ml). La suspensión resultante se filtró al vacío, y se enjuagaron los sólidos con agua (2 x 10 ml), luego con Et_2O (2 x 10 ml). Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (380 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

[001059] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 380 mg, 0,696 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (400 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 446,2 (M+H).

[001060] **Intermediario P77**

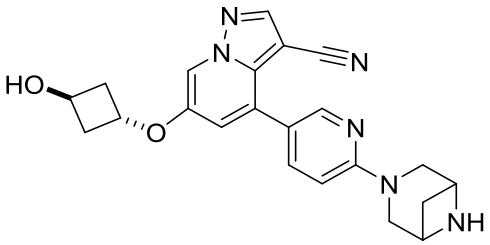


[001061] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001062] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P64**; 115 mg, 0,315 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (93,6 mg, 0,472 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (218 mg, 1,57 mmol) en DMSO (630 µl) se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en agua y DCM, luego se extrajo con DCM (5x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), 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 0-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-10 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (85 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

[001063] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 85 mg, 0,094 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (63 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 444,2 (M+H).

[001064] **Intermediario P78**

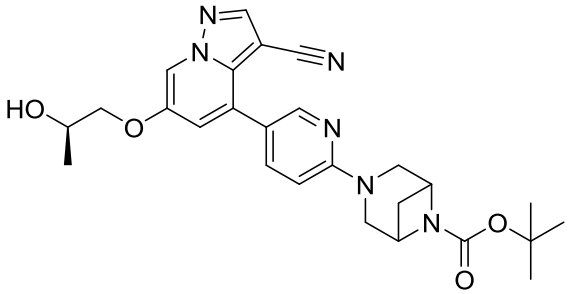


[001065] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001066] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P65**; 50 mg, 0,15 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (0,046 g, 0,23 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (0,11 g, 0,77 mmol) en DMSO (0,25 ml) se agitó durante la noche a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con DCM (3 ml). Los extractos orgánicos se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 10 % de acetona en DCM con 0,05 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (56 mg, 61 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[001067] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 56 mg, 0,095 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (0,11 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El pH del residuo se ajustó a pH 14 con la adición de NaOH 1 M. La mezcla acuosa se saló con NaCl sólido, luego se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (55 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

[001068] **Intermediario P79**

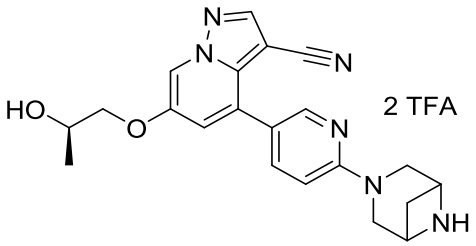


[001069] ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001070] Una mezcla de (R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P66**; 100 mg, 0,320 mmol), ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (95,2 mg,

0,480 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (443 mg, 3,20 mmol) en DMSO (1601 µl) se agitó durante 3 d a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), 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 50-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (97 mg, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

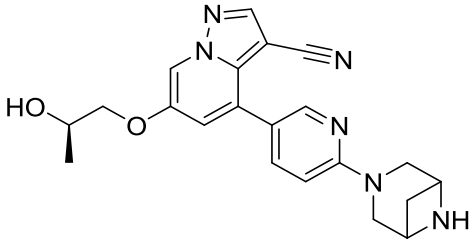
[001071] Intermediario P80



[001072] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[001073] Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P79**; 97 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (122 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 391,15 (M+H).

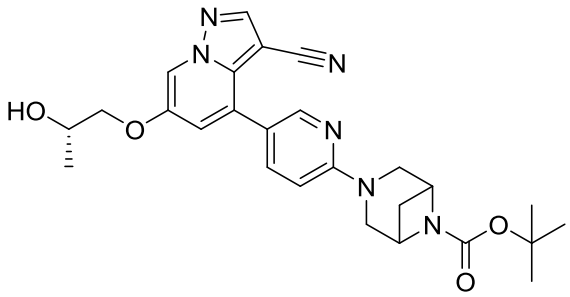
[001074] Intermediario P81



[001075] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P79**; 131 mg, 0,267 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 %

de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (75 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 391,20 (M+H).

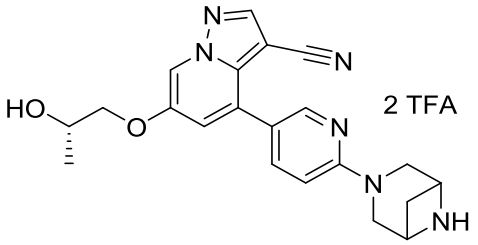
[001076] Intermediario P82



[001077] ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001078] Una mezcla de (S)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P67**; 100 mg, 0,320 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (95,2 mg, 0,480 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (443 mg, 3,20 mmol) en DMSO (1601 µl) se agitó durante 3 d a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), 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 50-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (92 mg, 59 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

[001079] Intermediario P83

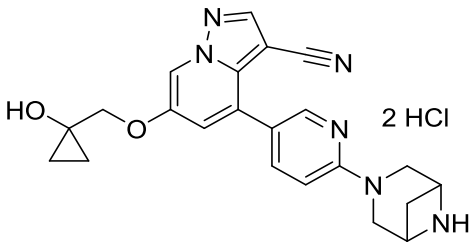


[001080] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001081] Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P82**; 92 mg, 0,188 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (116 mg de rendimiento

cuantitativo). MS (apci) m/z = 391,20 (M+H).

[001082] **Intermediario P84**

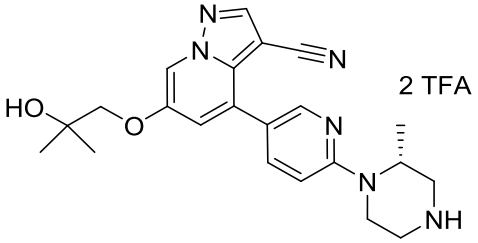


[001083] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[001084] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una solución de 6-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P68**; 292,6 mg, 0,6672 mmol) en DMSO (1,3 ml) se trató con ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (158,7 mg, 0,8006 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (922,0 mg, 6.672 mmol) se agitó durante 14 d a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x), 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 5-95 % de DCM-acetona como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título que se usó inmediatamente en la Etapa 2. MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[001085] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 0,6672 mmol asumidos) en 1:1 DCM:TFA (2 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 6 M en iPrOH (4448 µl, 26,69 mmol), se sometió a ultrasonido durante varios minutos, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (121 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

[001086] **Intermediario P85**

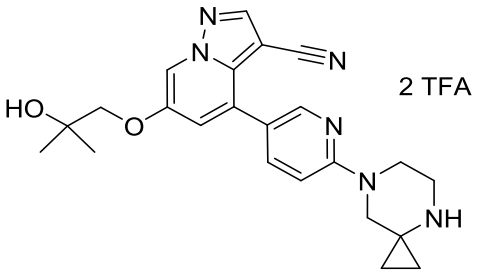


[001087] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001088] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 1,70 g, 8,55 mmol), ter-butil (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (123 mg, 0,613 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (212 mg, 1,53 mmol) en DMSO (409 µl) se agitó durante 5 d a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron 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 en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (10 mg, 6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

[001089] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.
Una solución de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Etapa 1; 10 mg, 0,020 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (13 mg, de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[001090] **Intermediario P86**



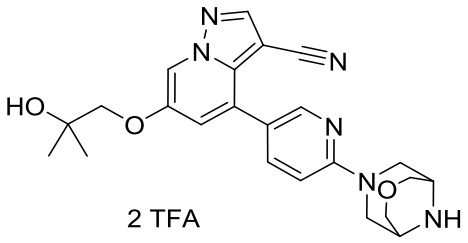
[001091] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)piridin-3-

il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001092] Etapa 1: Preparación de ter-butil 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato. 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), ter-butil 4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (65 mg, 0,31 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (212 mg, 1,5 mmol) en DMSO (766 µl) se agitó durante 23 h a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), 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 0-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (69 mg, 87 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

[001093] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (Etapa 1; 69 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (86 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

[001094] **Intermediario P87**



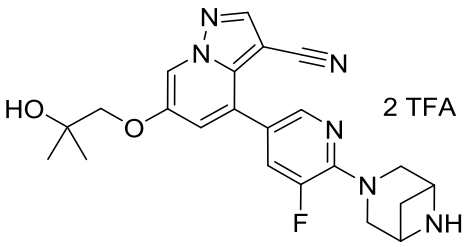
[001095] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001096] Etapa 1: Preparación de ter-butil 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato. Una mezcla 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), ter-butil 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (105 mg, 0,460 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (127 mg, 0,919 mmol) en DMSO (409 µl) se agitó durante 48 h at 90 °C.

Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml). La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se recolectaron para obtener el compuesto del título (160 mg, 98 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

[001097] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (Etapa 1; 160 mg, 0,299 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (198 mg, de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

[001098] **Intermediario P88**



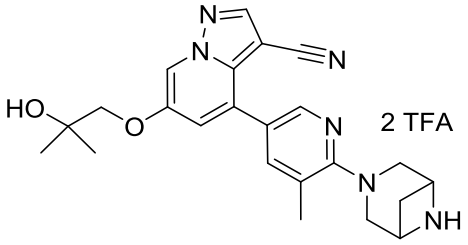
[001099] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001100] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P41**; 15 mg, 0,049 mmol), ácido (6-(6-(ter-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)borónico (**Intermediario R**; 20 mg, 0,059 mmol), $K_2CO_{3(s)}$ (68 mg, 0,49 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5,7 mg, 0,005 mmol) en dioxano (250 µl) y agua (200 µl) se purgó con $Ar_{(g)}$. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 85 °C, luego 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 (14 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 467,15 (M+H).

[001101] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 14 mg, 0,027 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (17 mg, de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 423,10 (M+H).

[001102] **Intermediario P89**



[001103] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001104] Etapa 1: Preparación de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

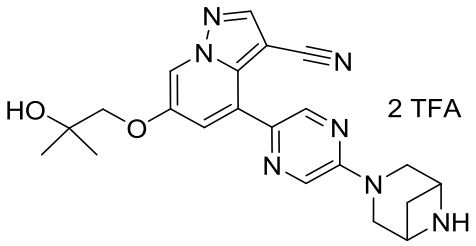
[001105] En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P41**; 150 mg, 0,484 mmol) en dioxano (200 ml) se trató secuencialmente con ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico (112 mg, 0,725 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (55,9 mg, 0,0484 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (1209 µl, 2,42 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, el recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se dividió en DCM (10 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con DCM (3x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, 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 (0-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (60 mg, 36 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 341,1 (M+H).

[001106] Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 1; 60 mg, 0,18 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (70 mg, 0,35 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (244 mg, 1,8 mmol) en DMSO (881 µl) se agitó durante 23 h a 80 °C. La suspensión resultante se dividió en DCM (10 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con DCM (3x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, 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 (0-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (8,4 mg, 9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

[001107] Etapa 3: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 2; 8,4 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

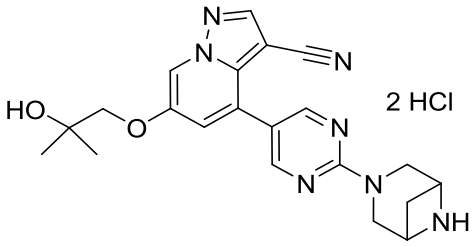
[001108] **Intermediario P90**



[001109] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001110] Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P50, Etapa 1**; 20 mg, 0,040 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (25 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 406,15 (M+H).

[001111] **Intermediario P91**



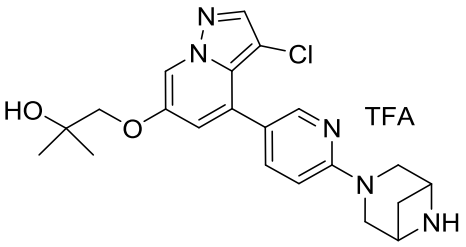
[001112] 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[001113] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-

carboxilato. En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P41**; 68 mg, 0,22 mmol), ter-butil 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R21**; 88 mg, 0,22 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0,022 mmol) en dioxano (730 µl) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 30 segundos antes de introducir $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (420 µl, 0,840 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ durante 2 min más, antes de sellar el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 15 % de acetona en DCM como el eluyente) para obtener el compuesto del título (53 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 450,2 (M+H); 406,2 (des-Boc M).

[001114] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 53 mg, 0,105 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (524 µl, 2,10 mmol). La suspensión resultante se diluyó con MeOH (250 µl), y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (54 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

[001115] Intermediario P92



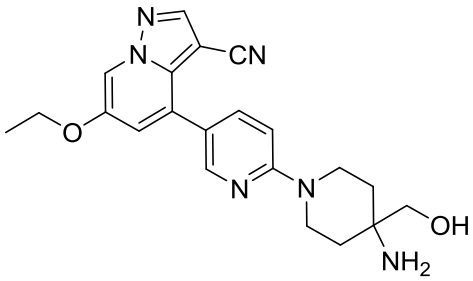
[001116] 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

[001117] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una mezcla de 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediario P69**; 258 mg, 0,768 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (229 mg, 1,15 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (425 mg, 3,07 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó durante la noche a 90 °C en un recipiente sellado.

La mezcla de reacción se trató con ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato adicional (40 mg) y $K_2CO_{3(s)}$ (100 mg), y se agitó durante la noche a 105 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM/agua. La mezcla bifásica se lavó con DCM (3x). 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 0-100 % de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (330 mg, 84 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

[001118] Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. Una solución de ter-butil 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 330 mg, 0,642 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TFA (1,5 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (392 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

[001119] **Intermediario P93**



[001120] 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

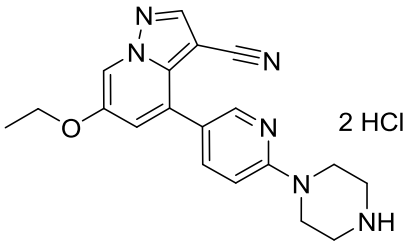
[001121] Etapa 1: Preparación de metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 303,4 mg, 1.075 mmol) en DMSO (21,50 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 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).

[001122] 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 (65,9 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[001123] 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).

[001124] **Intermediario P94**



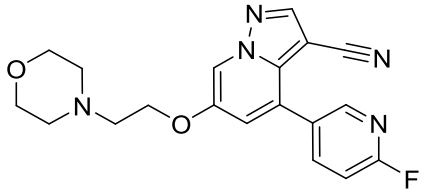
[001125] 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001126] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3**; 500 mg, 1,19 mmol) en DMF (3,96 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) y yodoetano (143 µl, 1,78 mmol), luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (32 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró, y los sólidos se

enjuagaron con agua (3 x 10 ml). Después de secarse al aire, los sólidos se recolectaron para obtener el compuesto del título (530 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[001127] Etapa 2: Preparación de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato. Una suspensión de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (Etapa 1; 530 mg, 1,18 mmol) en MeOH (5,91 ml) se trató por goteo con HCl 5-6 N en iPrOH (4,73 ml, 23,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y luego se introdujo HCl 5-6 N adicional en iPrOH (4,73 ml, 23,6 mmol). Después de agitar durante 24 h más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró al vacío, los sólidos se enjuagaron secuencialmente con MeOH (3 x 1 ml) y MTBE (3 x 10 ml). Los sólidos se secaron al vacío y se recolectaron para obtener el compuesto del título (445 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[001128] **Intermediario P95**



[001129] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001130] Método A.

[001131] 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^+).

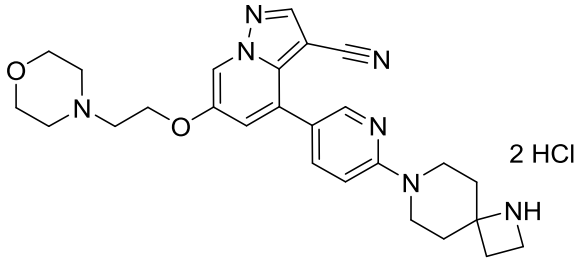
[001132] Etapa 2: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,83 g, 1.394 mmol) en 1,4-dioxano (1000 ml) se trató con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (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).

[001133] Método B.

[001134] Una suspensión de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P63**; 1,00 g, 3,93 mmol) en DMA (8 ml) se trató secuencialmente con K_2CO_3 (1,63 g, 11,8 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (883 mg, 5,90 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 19 h a 55 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron 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 5-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (870 mg, 60 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

[001135] **Intermediario P96**

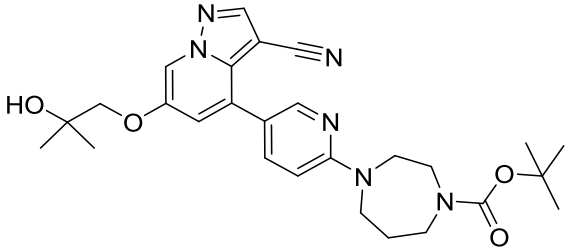


[001136] 4-(6-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001137] Una solución de ter-butil 7-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxilato (**Ejemplo 535**; 625 mg, 1,09 mmol) en DCM (3 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (3,05 ml, 15,3 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con MeOH (3 ml), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, y se enjuagaron los sólidos aislados Et_2O (5 x 1 ml). El filtrado se volvió a filtrar, y los sólidos aislados se combinaron y se secaron en alto vacío para obtener el compuesto

del título (532,3 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

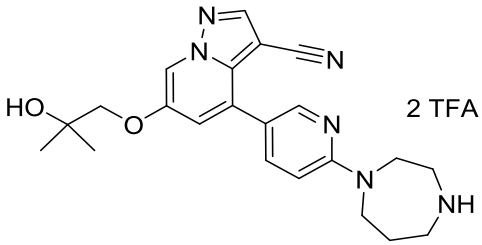
[001138] **Intermediario P97**



[001139] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato

[001140] En un tubo de presión sellado, una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 300 mg, 0,919 mmol), ter-butil 1,4-diazepan-1-carboxilato (552 mg, 2,76 mmol) y TEA (1,03 ml, 7,35 mmol) en DMSO (1,8 ml) se agitó durante la noche a 95 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Después de la separación de fases, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados 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 0-100 % de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (400 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

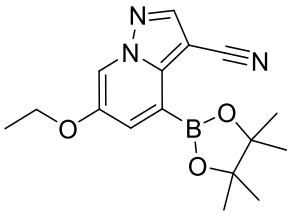
[001141] **Intermediario P98**



[001142] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001143] Una suspensión de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato (**Intermediario P97**; 400 mg, 0,790 mmol) en DCM (2,0 ml) se trató con TFA (1,29 ml, 15,8 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (501 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

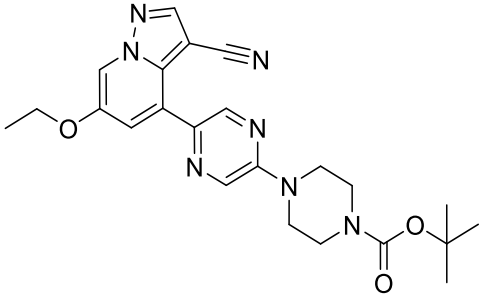
[001144] **Intermediario P99**



[001145] 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001146] En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P5**; 570 mg, 2,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,44 g, 21,4 mmol), *$PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2* (174 mg, 0,214 mmol) y KOAc (1,05 g, 10,7 mmol) en dioxano (21,4 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min. El recipiente se 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. La filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó dos veces mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de MeOH en EtOAc, luego con 0-100 % de hexanos en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título en suficiente pureza para su uso adicional (772 mg, alrededor de 63 % de rendimiento en función de 55 % de pureza). MS (apci) m/z = 314,1 (M+H).

[001147] **Intermediario P100**

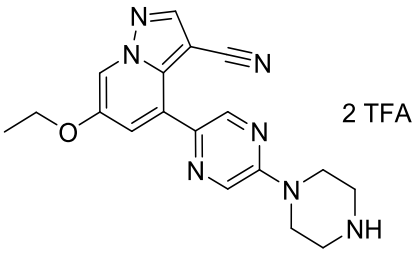


[001148] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001149] 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 P99**; 40 mg, 0,13), ter-butil 4-(5-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario R23**; 38 mg, 0,13 mmol), $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (192 µl, 0,38 mmol), X-phos (12 mg, 0,026 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (5,8 mg, 0,0064 mmol) en dioxano (639 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. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente

con agua (2 x) y salmuera (1 x), 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 (con el uso de 10-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (49 mg, 85 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 450,2 (M+H).

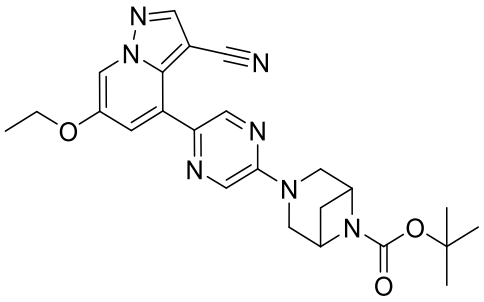
[001150] **Intermediario P101**



[001151] bis(2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo)

[001152] Una suspensión de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P100**; 27 mg, 0,060 mmol) en DCM (2,0 ml) se trató con TFA (2 ml, 26,1 mmol) y agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 350,2 (M+H).

[001153] **Intermediario P102**

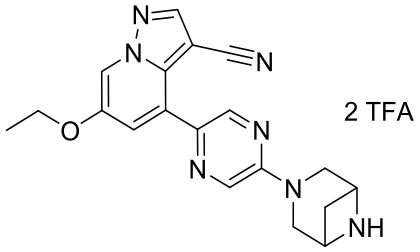


[001154] ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001155] 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 P99**; 150 mg, 0,479 mmol), ter-butil 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R15**; 149 mg, 0,479 mmol), $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (718 µl, 1,44 mmol), X-phos (45,7 mg, 0,0958 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (21,9 mg, 0,0239 mmol) en dioxano (2,40 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min, y 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 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 (95 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

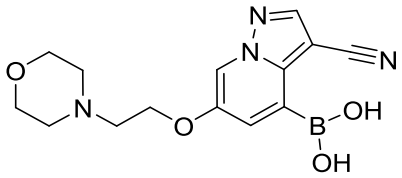
[001156] Intermediario P103



[001157] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001158] Una suspensión de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P102**; 95 mg, 0,206 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató con TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (20 ml). El precipitado resultante se recolectó y secó al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, 82,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 362,1 (M+H).

[001159] Intermediario P104

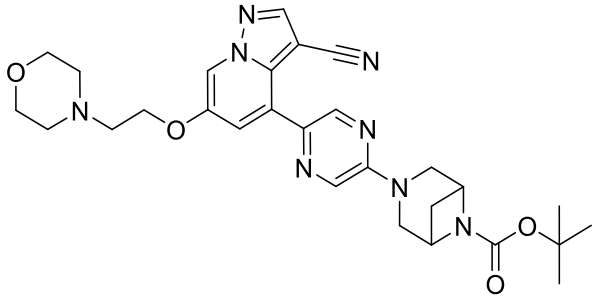


[001160] ácido (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico

[001161] En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P95, Método A, etapa 1,** 200 mg, 0,336 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 un gradiente escalonado de 0-20 % de MeOH en DCM con 2 % de NH_4OH, luego 98 % de MeOH con 2 % de NH_4OH como el sistema del 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 limpiamente el compuesto del título (60 mg, 56 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 317,1 (M+H).

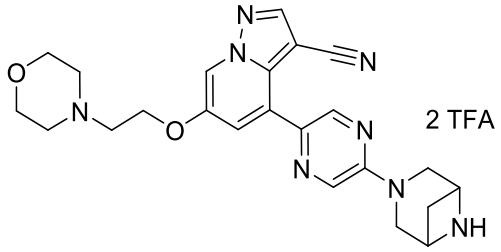
[001162] **Intermediario P105**



[001163] ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001164] Una mezcla de ácido (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico (**Intermediario P104**; 60 mg, 0,190 mmol), ter-butil 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R15**; 61,9 mg, 0,199 mmol), X-phos (18,1 mg, 0,0380 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (8,69 mg, 0,00949 mmol) en dioxano (949 µl) se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (285 µl, 0,569 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g),}$ 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 EtOAc 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 10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (18 mg, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 547,3 (M+H).

[001165] **Intermediario P106**

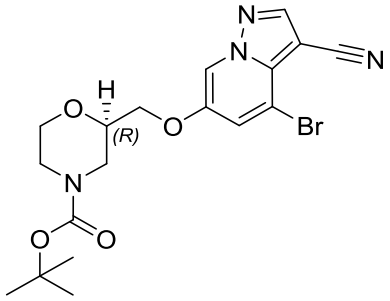


[001166] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001167] Una suspensión de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P105**; 18 mg, 0,0329 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató con

TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se azeotropó con Et_2O (3 x 5 ml) para obtener el compuesto del título (22,2 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

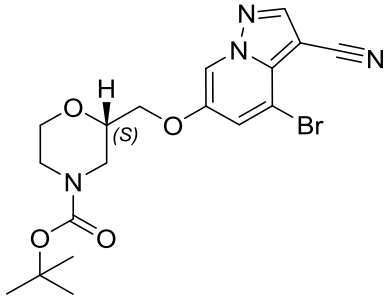
[001168] Intermediario P107



[001169] ter-butil (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001170] Una mezcla de (R)-ter-butil 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato (300 mg, 1,07 mmol) y 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 255 mg, 1,07 mmol) en DMA (2,14 ml) se trató con $Cs_2CO_{3(s)}$ (1,05 g, 3,21 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (468 mg, rendimiento cuantitativo). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H,), 7,43 (d, 1H),7,24 (s, 1H), 7,24, 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

[001171] Intermediario P108

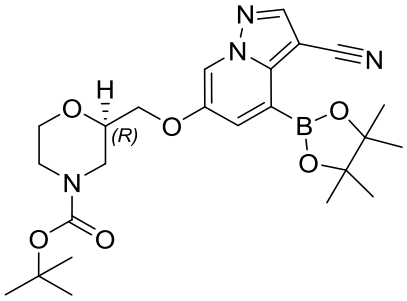


[001172] ter-butil (S)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001173] El compuesto del título (468 mg, rendimiento cuantitativo) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la síntesis de ter-butil (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

(**Intermediario P107**), reemplazando (R)-ter-butil 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato por ter-butil (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H,), 7,43 (d, 1H),7,24 (s, 1H) 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

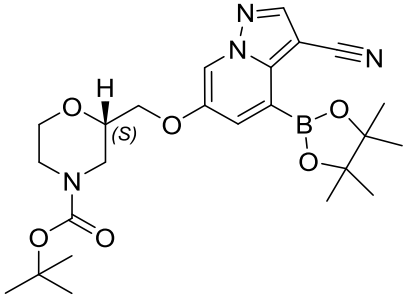
[001174] **Intermediario P109**



[001175] 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

[001176] 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 P107**; 468 mg, 0,749 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,90 g, 7,49 mmol), *$PdCl_2(dppf)$•CH_2Cl_2* (61,0 mg, 0,0749 mmol) y KOAc (368 mg, 3,75 mmol) en dioxano (7,49 ml) se roció con $Ar_{(g)}$, durante 10 min. El recipiente se 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 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 (200 mg, 80 % de rendimiento). ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

[001177] **Intermediario P110**

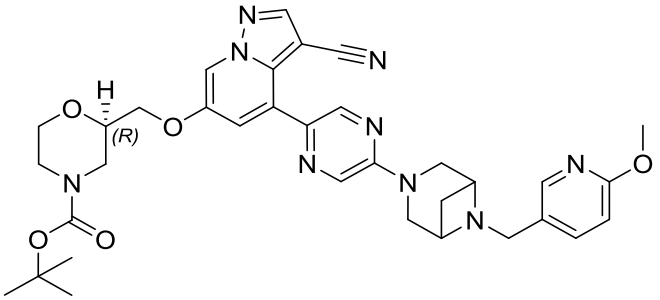


[001178] ter-butil (S)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001179] El compuesto del título (191 mg, 40 % de rendimiento) se preparó con el

uso de un procedimiento similar al descrito 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 P109**), reemplazando ter-butil (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P107**) por ter-butil (S)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P108**). ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

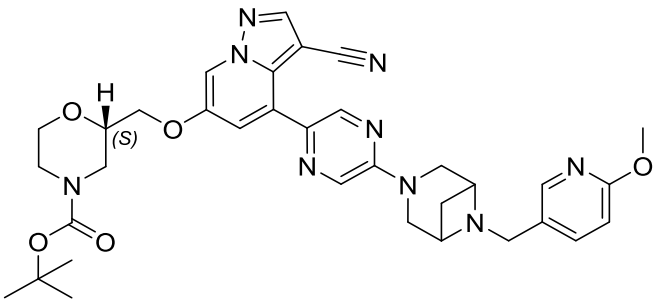
[001180] Intermediario P111



[001181] ter-butil (2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001182] 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 P109**; 117 mg, 0,169 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R25**; 56 mg, 0,17 mmol) en dioxano (844 µl) se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (253 µl, 0,506 mmol), X-phos (16 mg, 0,34 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,084 mmol). La mezcla resultante 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 lavó secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de una mezcla de solvente de 9:1 DCM:MeOH y se agregó 1 % de NH_4OH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (59,8 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 654,3 (M+H)

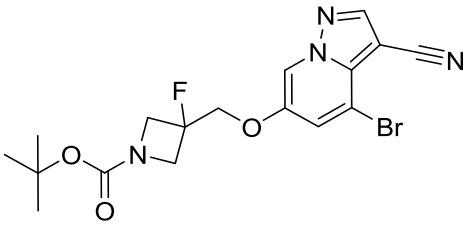
[001183] Intermediario P112



[001184] ter-butil (2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001185] El compuesto del título (55,9 mg, 51 % de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la síntesis de ter-butil (2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P111**), 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 P109**) 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 P110**). ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

[001186] **Intermediario P113**

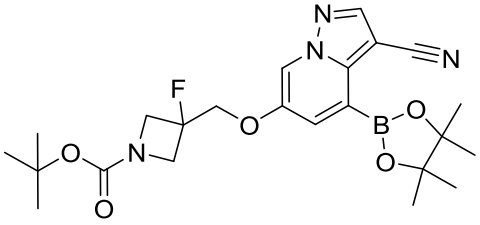


[001187] ter-butil 3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato

[001188] Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 591,9 mg, 2,486 mmol) en DMA (12,43 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (1.031 g, 7.459 mmol) y ter-butil 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (1,0 g, 3,7 mmol), luego se agitó durante 3 h a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera, y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos aislados se lavaron con agua (5x). El filtrado se apartó, y los sólidos aislados se disolvieron en DCM. La solución de DCM se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (553 mg). El filtrado se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH (4x). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto adicional del título (500 mg). Los sólidos de la filtración y de la preparación del filtrado se combinaron y se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (1.033 g, 98 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 423 (M+H).

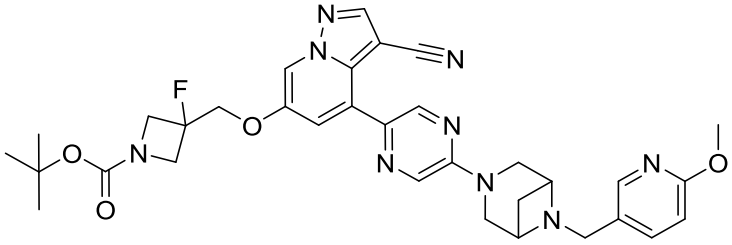
[001189] **Intermediario P114**



[001190] 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

[001191] En un tubo de presión, una solución de ter-butil 3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (**Intermediario P113**; 200 mg, 0,470 mmol) en dioxano (3,14 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (239 mg, 0,941 mmol) y KOAc (138 mg, 1,41 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min, luego se introdujo *$PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2* (38,3 mg, 0,0470 mmol). La mezcla resultante se roció durante 5 min más con $Ar_{(g),}$ luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con pentano. La mezcla de pentano se filtró a través de papel GF/F, luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en una relación 1:1 con bis(pinacolato)diboro (400 mg, alrededor de 90 % de rendimiento en función de 50 % de pureza). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 4,15 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 12H).

[001192] **Intermediario P115**

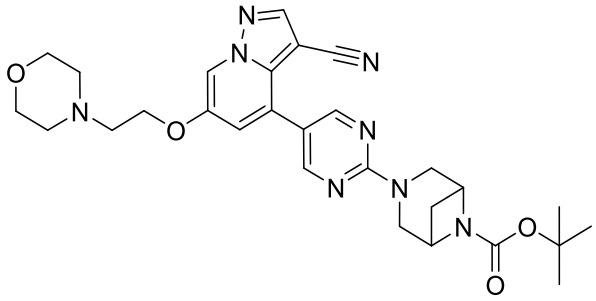


[001193] ter-butil 3-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato

[001194] 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 P114**; 75 mg, 0,16 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R25**; 70 mg, 0,11 mmol), X-phos (10 mg, 0,021 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4,8 mg, 0,0053 mmol) en dioxano (529 µl) se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (159 µl, 0,320 mmol). La mezcla se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min, y

luego el recipiente de reacción se selló. 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 lavó 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 en hexanos, luego 0-10 % de MeOH con 0,1 % de NH_4OH en EtOAc como los eluyentes del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (48 mg, 71 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

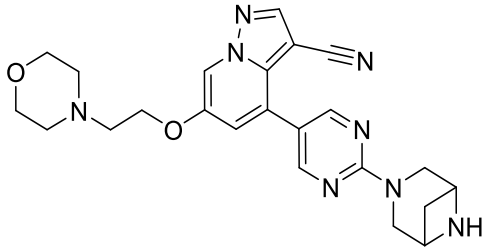
[001195] Intermediario P116



[001196] ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001197] Una mezcla de ter-butil 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R21**; 360 mg, 0,895 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (618 mg, 4,47 mmol) en dioxano (8,95 ml) y agua (895 µl) se trató con 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79, Etapa 1**; 314 mg, 0,895 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (103 mg, 0,0895 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ antes de sellar el recipiente de reacción. La mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y salmuera. Después de la separación de fases, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera adicional (2x), 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 (con el uso de 0-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-20 % de MeOH en EtOAc como los eluyentes del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (336 mg, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M-tBu).

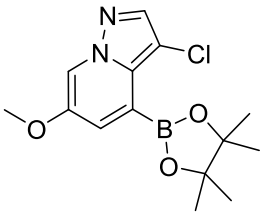
[001198] **Intermediario P117**



[001199] 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001200] Una suspensión de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P116**; 336 mg, 0,615 mmol) en DCM (2,05 ml) se trató con TFA (474 µl, 6,15 mmol) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se introdujo TFA adicional (2 ml, 26,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (30 ml), y la mezcla bifásica se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH. 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 (236 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 447,3 (M+H).

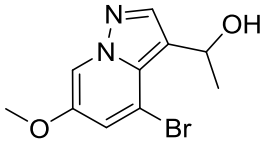
[001201] **Intermediario P118**



[001202] 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

[001203] Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**Intermediario P62**, **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).

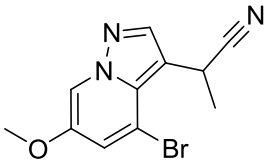
[001204] **Intermediario P119**



[001205] 1-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)etan-1-ol

[001206] Una suspensión fría (0 °C) de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (**Intermediario P1, Parte B, Etapa 4**; 128 mg, 0,502 mmol) en THF (5,02 ml) se trató por goteo con una solución 3 M de CH_3MgBr en Et_2O (201 µl, 0,602 mmol). Después de la adición de CH_3MgBr, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se concentró al vacío para retirar los solventes orgánicos. La suspensión acuosa residual se filtró y se enjuagó con agua. Los sólidos se recolectaron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (130 mg, 96 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 272,9 (M+H).

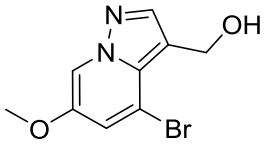
[001207] **Intermediario P120**



[001208] 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propanonitrilo

[001209] Una solución fría (0 °C) de TMSCN (243 µl, 1,81 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con BF_3•Et_2O (172 µl, 1,36 mmol) y 1-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)etan-1-ol (**Intermediario P119**; 123 mg, 0,454 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente antes de inactivarse con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-25 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (70 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 282,0 (M+H).

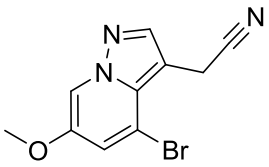
[001210] **Intermediario P121**



[001211] (4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol

[001212] Una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (**Intermediario P1, Parte B, Etapa 4**; 1,10 g, 4,31 mmol) en MeOH (21,6 ml) y THF (21,6 ml) se trató con $NaBH_4$ (163 mg, 4,31 mmol), luego se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Se introdujo $NaBH_4$ (163 mg, 4,31 mmol) adicional, y la mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en agua (50 ml). La suspensión acuosa resultante se filtró y se enjuagó con agua. Los sólidos se recolectaron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (1,05 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 259,1 (M+H).

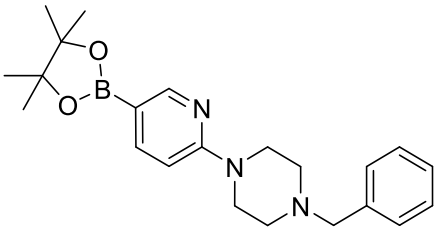
[001213] **Intermediario P122**



[001214] 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetonitrilo

[001215] Una solución fría (0 °C) de TMSCN (323 µl, 2,41 mmol) en DCM (3 ml) se trató secuencialmente con BF_3•Et_2O (229 µl, 1,81 mmol) y (4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol (**Intermediario P121**; 155 mg, 0,603 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente antes de inactivarse con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-30 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (43 mg, 27 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 268,0 (M+H).

[001216] **Intermediario R1**

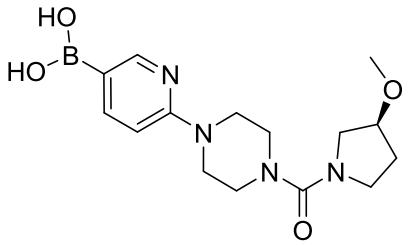


[001217] 1-bencil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina

[001218] Una solución de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina clorhidrato (1,00 g, 3,07 mmol) en DMF (5 ml) se trató con

(bromometil)benceno (0,438 ml, 3,69 mmol) y TEA (1,28 ml, 9,21 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua y se sometió a ultrasonido durante 10 min. La suspensión blanca resultante se filtró, y los sólidos se lavaron con agua y hexanos para obtener el compuesto del título (0,84 g, 72 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 298,1 ($B(OH)_2$ M+H).

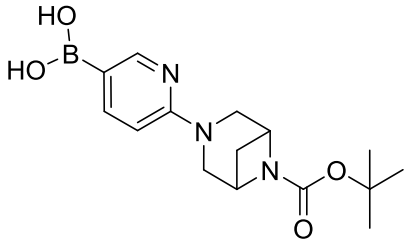
[001219] **Intermediario R2**



[001220] ácido (S)-(6-(4-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico

[001221] Una solución de ácido (6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico (1,5 g, 7,25 mmol) en DMA (36,2 ml, 7,25 mmol) se trató con DIEA (5,05 ml, 29,0 mmol) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con carbonocloridato de 4-nitrofenilo (2,92 g, 14,5 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se trató con DIEA (5 ml, 29,0 mmol) y (S)-3-metoxipirrolidina (3,66 g, 36,2 mmol) y se agitó durante 3 días a 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. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (0-40 % de ACN/H_2O). El producto aislado luego se absorbió en MeOH y se cargó en una columna SCX Isolute®. La columna se purgó con MeOH (2 volúmenes de columna), y luego con NH_4OH 4 N en MeOH para obtener limpiamente el compuesto del título (1,0 g, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 335,1 (M+H).

[001222] **Intermediario R4**



[001223] ácido (6-(6-(ter-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico

[001224] **Método 1:**

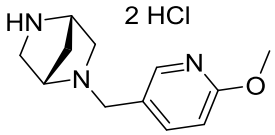
[001225] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una suspensión de ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (1,046 g, 5,27 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (919 mg, 5,22 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (3,61 g, 26,1 mmol) en DMSO (5,22 ml) se agitó durante 1 día a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua adicional, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en sílice (0-50 % hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) produjo el compuesto del título (1,80 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 354,0 (M+1), 356,1 (M+2).

[001226] Etapa 2: Preparación de ácido (6-(6-(ter-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico. Una mezcla de ter-butil 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (1,80 g, 5,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,87 g, 15,2 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (414 mg, 0,508 mmol) y KOAc (1,50 g, 15,2 mmol) en dioxano (5,75 ml) se roció con $N_{2(g)}$, luego se agitó durante 3 h a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos acuosos se lavaron con DCM. Todos los extractos de DCM se combinaron y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se sometió a hexanos (200 ml) y éter (50 ml) durante 5 min, y la suspensión gris resultante se filtró. Los sólidos recolectados se trituraron con MeOH, y la suspensión resultante se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (840 mg, 52 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001227] **Método 2:**

[001228] Preparación de ácido (6-(6-(ter-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico. Una suspensión de ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (182 mg, 0,918 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (819 mg, 3,67 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (634 mg, 4,59 mmol) en DMSO (918 µl) se calentó hasta 90 °C, luego se trató con agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para obtener el compuesto del título (1,0 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,1 (M+H).

[001229] **Intermediario R5**

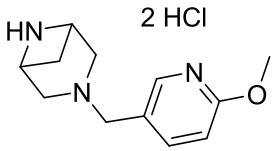


[001230] (1S,4S)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano clorhidrato

[001231] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato. Una solución de ter-butil (1S,4S)-(-)-2,5-diazabiciclo(2.2.1)heptan-2-carboxilato (500 mg, 2,52 mmol) en DCE (12,6 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (691,7 mg, 5,044 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (1,60 g, 7,57 mmol). 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 (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (725,4 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001232] Etapa 2: Preparación de (1S,4S)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano clorhidrato. Una solución de ter-butil (1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (725,4 mg, 2.271 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío, y se azeotropó con tolueno (3 x 3 ml), para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato (663,6 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

[001233] **Intermediario R6**



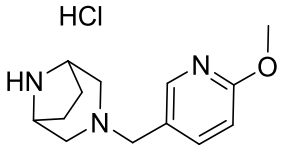
[001234] 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano clorhidrato

[001235] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una solución del ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (250 mg, 1,26 mmol) en DCE (6,31 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (346 mg, 2,52 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (802 mg, 3,78 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de [4:1 DCM:MeOH con 2 % de NH_4OH] en DCM

como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título en suficiente pureza para su posterior uso (420 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001236] Etapa 2: Preparación de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 420 mg, 1,31 mmol) en DCM (2 ml) se trató con 4 N HCl en dioxanos (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró para obtener limpiamente el título como la sal de clorhidrato (341 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

[001237] Intermediario R7

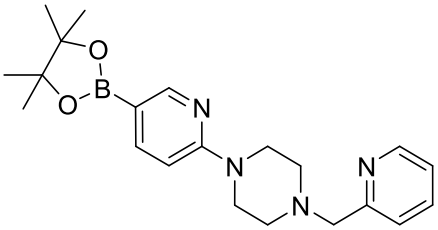


[001238] 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano clorhidrato

[001239] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato. Una solución de ter-butil 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (1,0 g, 4,71 mmol) en DCE (23,6 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (711 mg, 5,18 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (1,50 g, 7,07 mmol). La mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, luego se agregaron 6-metoxinicotinaldehído (711 mg, 5,18 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (1,50 g, 7,07 mmol) adicionales. Después de agitar durante 1 día a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título en suficiente pureza para su posterior uso (1,50 g, 96 % rendimiento). MS (apci) m/z = 334,2 (M+H).

[001240] Etapa 2: Preparación de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano clorhidrato. Una solución de ter-butil 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (1,5 g, 4,50 mmol) en HCl 6 N en iPrOH (15 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener limpiamente el título como la sal de clorhidrato (1,15 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 234,1 (M+H).

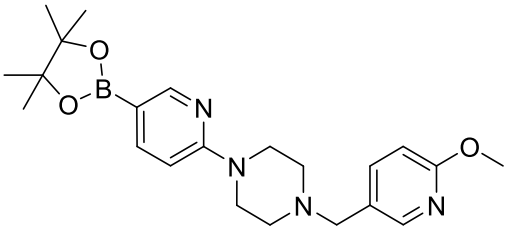
[001241] **Intermediario R9**



[001242] 1-(piridin-2-ilmetil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina

[001243] Una suspensión de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (1,00 g, 3,46 mmol) en DMF (5 ml) se trató con picolinaldehído (0,556 g, 5,19 mmol), $Me_4N(AcO)_3BH$ (1,82 g, 6,92 mmol) y TEA (1,45 ml, 10,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La suspensión inactivada se filtró, y los sólidos recolectados se lavaron con agua y hexanos para obtener el compuesto del título (500 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 299,1 ($B(OH)_2M+H$).

[001244] **Intermediario R10**



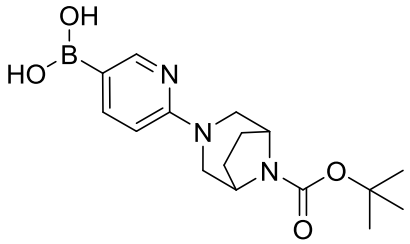
[001245] 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina

[001246] Etapa 1: Purificación de 97 % de 6-metoxinicotinaldehído comercial puro. Una suspensión de 97 % 6-metoxinicotinaldehído comercial (200 g, 1458,4 mmol) en hexanos (750 ml) se calentó con una pistola de calor para disolver la mayor parte de los sólidos. La solución caliente resultante que contenía residuos naranjas se filtró a través de un embudo de filtración precalentado en un matraz precalentado. El filtrado caliente se agitó y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. La solución a temperatura ambiente se dejó reposar durante 2 días a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos recolectados se lavaron con hexanos para obtener limpiamente el compuesto del título (163,93 g, 82 % de recuperación).

[001247] Etapa 2: Preparación de 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina. Una mezcla de 1-(5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (5 g, 17,3 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (2,85 g, 20,7 mmol) en DCE (85 ml) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (7,3 g, 35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para reducir a la mitad el volumen original (alrededor de 40 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, luego 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 para obtener el compuesto del título (4,86 mg, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

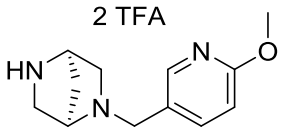
[001248] **Intermediario R11**



[001249] ácido (6-(8-(ter-butoxicarbonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)borónico

[001250] Una suspensión de ter-butil 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato clorhidrato (153 mg, 0,616 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (125 mg, 0,560 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (387 mg, 2,80 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó durante 1 día a 90 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se recolectaron para obtener limpiamente el compuesto del título (55 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 334,2 (M+H).

[001251] **Intermediario R12**



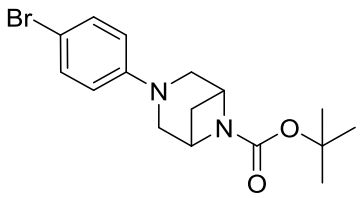
[001252] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,4R)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano

[001253] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato. Una solución de ter-butil éster del ácido (1R,4R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico (250 mg, 1,26 mmol) en DCE (6,31 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (346 mg, 2,52 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (802 mg, 3,78 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante 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 (20 mg, 5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001254] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,4R)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano. Una solución de ter-butil (1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (20 mg, 0,063 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de bis-trifluoroacetato (28 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

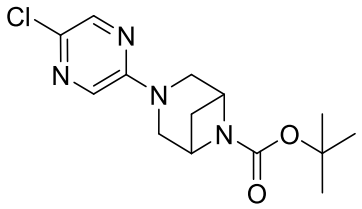
[001255] **Intermediario R14**



[001256] ter-butil 3-(4-bromofenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001257] Una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno (0,500 g, 1,77 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (0,491 g, 2,47 mmol), $Cs_2CO_{3(s)}$ (1,15 g, 3,53 mmol), CuI (16,8 mg, 0,0884 mmol) y 2-isobutirilciclohexan-1-ona (59,5 mg, 0,353 mmol) en DMF (1,5 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min, luego se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con CuI adicional (16,8 mg, 0,0884 mmol), luego se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min y se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla se dividió en salmuera y MTBE. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera adicional y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se combinaron y se volvieron a extraer con MTBE. Los extractos de MTBE se combinaron, luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (DCM como el eluyente) para obtener limpiamente el compuesto del título (190 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 353,0 (M+1); 355,1 (M+2) con patrón Br.

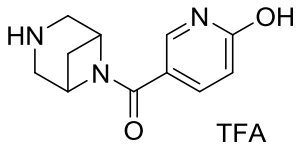
[001258] **Intermediario R15**



[001259] ter-butil 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

Una mezcla de ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (266 mg, 1,34 mmol), 2,5-dicloropirazina (260 mg, 1,74 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (927 mg, 6,71 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C, luego durante la noche a 85 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se agitó vigorosamente antes que se disipara la exotermina resultante. La mezcla acuosa se extrajo con Et_2O, y la mezcla bifásica se filtró y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los extractos de Et_2O y DCM se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10 % de EtOAc en DCM con 0,05 % de NH_4OH como el eluyente) para obtener limpiamente el compuesto del título (286 mg, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 311,0 (M+1); 313,2 (M+2) con patrón Cl.

[001260] Intermediario R16

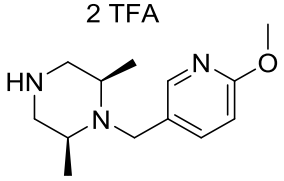


[001261] 2,2,2-trifluoroacetato de (3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanona

[001262] Etapa 1: Preparación de ter-butil 6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato. Una suspensión de ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato (0,363 g, 1,83 mmol), ácido 6-hidroxinicotínico (0,382 g, 2,75 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,59 ml, 9,15 mmol) y HATU (0,766 g, 2,01 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La suspensión resultante se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido (250 mg, 43 % de rendimiento).

[001263] Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de (3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanona. Una solución de ter-butil 6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato (Etapa 1; 250 mg, 0,783 mmol) en DCM (7,83 ml) se trató con TFA (1,20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título asumiendo rendimiento cuantitativo.

[001264] **Intermediario R17**

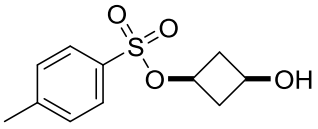


[001265] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (2R,6S)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazina

[001266] Etapa 1: Preparación de ter-butil (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (50 mg, 0,23 mmol) en DCE (1,17 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (64 mg, 0,47 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (148 mg, 0,70 mmol), luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso a un gradiente de 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (26 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 336,2 (M+H).

[001267] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (2S,6R)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazina. Una solución de ter-butil (3S,5R)-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (26 mg, 0,078 mmol) se disolvió en 1 ml de DCM y se trató con TFA (1 ml), luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (36 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 336,2 (M+H).

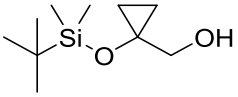
[001268] **Intermediario R18**



[001269] (1s,3s)-3-hidroxiciclobutil 4-metilbencensulfonato

[001270] Una solución de (1s,3s)-3-(tosiloxi)ciclobutil pivalato (3,5 g, 10,7 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió hasta -78 °C, luego se trató lentamente con DIBAL-H (25 % en peso en tolueno, 12,6 ml, 18,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ a -78 °C, y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío, y los sólidos se lavaron con MTBE mínimo. El filtrado resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (30 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (1,54 g, 59 % de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 4,37-4,44 (m, 1 H), 3,86-3,94 (m, 1 H), 2,66-2,73 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,08-2,15 (m, 2 H), 1,78 (d, 1 H).

[001271] **Intermediario R19**

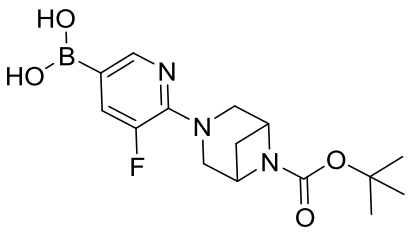


[001272] (1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol

[001273] Etapa 1: Preparación de metil 1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropan-1-carboxilato. Una solución de metil 1-hidroxi-1-ciclopropancarboxilato (2,03 g, 17,5 mmol) en DMF (35 ml) se trató secuencialmente con imidazol (1,19 g, 17,5 mmol) y cloruro de ter-butildimetilsililo (2,77 g, 18,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O (2x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (3,45 mg, 86 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,71 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[001274] Etapa 2: Preparación de ((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol. Una solución de metil 1-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclopropan-1-carboxilato (Etapa 1; 3,45 g, 15,0 mmol) en THF (150 ml) se enfrió hasta 0 °C, luego se trató lentamente con 25 % en peso de DIBAL-H en tolueno (25,2 ml, 37,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de L(+)-tartrato de potasio y sodio tetrahidrato acuoso 0,5 M (sal de Rochelle; 50 ml). La mezcla inactivada se diluyó con Et_2O y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío, y los sólidos se lavaron con Et_2O mínimo. El filtro se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,71 mg, 56 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,55-3,54 (d, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,12 (s, 6H).

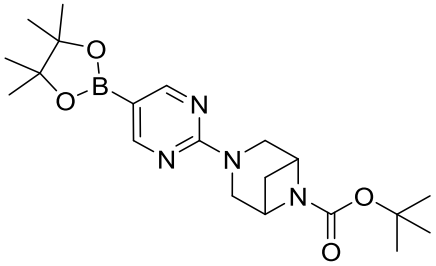
[001275] **Intermediario R20**



[001276] ácido (6-(6-(ter-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)borónico

[001277] Una solución de ácido (5,6-difluoropiridin-3-il)borónico (20 mg, 0,13 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (50 mg, 0,25 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (174 mg, 1,3 mmol) en dioxano (629 µl) se agitó durante 3 días a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento cuantitativo) de suficiente pureza para su uso sin purificación adicional. MS (apci) m/z =338,1 (M+H).

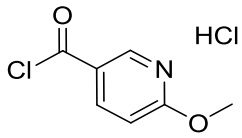
[001278] **Intermediario R21**



[001279] ter-butil 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001280] Una mezcla de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,311 g, 1,39 mmol), ter-butil 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (0,303 g, 1,53 mmol) y DIEA (0,484 ml, 2,78 mmol) en DMF (9,25 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se preparó con EtOAc y agua. La capa orgánica 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 (10-90 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (68 mg, 12 % de rendimiento).

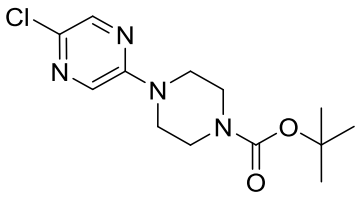
[001281] **Intermediario R22**



[001282] cloruro de 6-metoxinicotinoilo clorhidrato

[001283] Una suspensión de ácido 6-metoxinicotínico (18 mg, 0,12 mmol) en $SOCl_2$ (1 ml, 0,12 mmol) se agitó durante 30 min a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío para obtener el compuesto del título crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

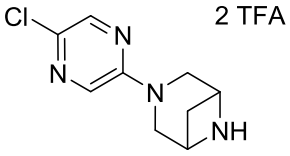
[001284] **Intermediario R23**



[001285] ter-butil 4-(5-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001286] Una solución de 2,5-dicloropirazina (1,03 g, 6,91 mmol) en DMSO (10 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (2.867 g, 20,74 mmol) y ter-butil piperazin-1-carboxilato (1,288 g, 6.914 mmol), luego se agitó durante la noche a 75 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se dividió en EtOAc (10 ml) y agua (20 ml). Después de la fase de separación, los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1.928 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 199,1 (M-Boc). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 3,56 (s, 8H), 1,48 (s, 9H).

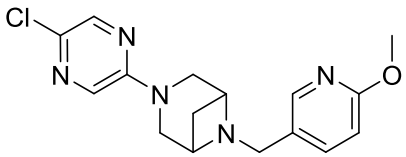
[001287] **Intermediario R24**



[001288] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano

[001289] Una mezcla de ter-butil 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R15**; 300 mg, 0,965 mmol) en DCM (3,0 ml) se trató con TFA (3,0 ml, 39 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con Et_2O (20 ml). La suspensión resultante se filtró, y los sólidos aislados se secaron en alto vacío para obtener el compuesto del título (284 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 211,1 (M+H).

[001290] **Intermediario R25**

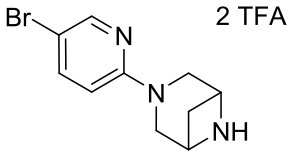


[001291] 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano

[001292] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R24**; 284 mg, 0,647 mmol) en DCM (6,47 ml) se trató con 6-metoxinicotinaldehído (266 mg, 1,94 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (686 mg,

3,24 mmol), luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Después de la separación de fases en una frita del PS con DCM, los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales, asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 298,1 (M-Cl).

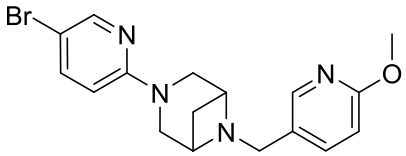
[001293] **Intermediario R26**



[001294] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano

[001295] Una mezcla de ter-butil 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario R4, Etapa 1, Método 1**; 470 mg, 1,3 mmol), en DCM (2,0 ml) se trató con TFA (2,0 ml, 26,1 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (478 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 256,0 (M+H).

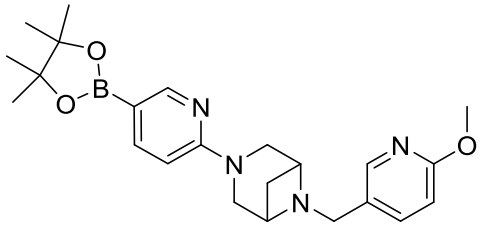
[001296] **Intermediario R27**



[001297] 3-(5-bromopiridin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano

[001298] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R26**; 478 mg, 1,3 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (267 mg, 1,95 mmol) en DCM (10 ml) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (551 mg, 2,60 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de introducir TEA (544 µl, 3,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y luego la mezcla bifásica se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (163 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 377,1 (M+H).

[001299] **Intermediario R28**

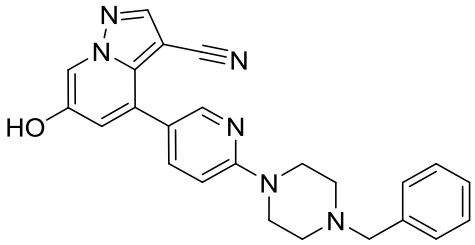


[001300] 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano

[001301] Una mezcla de 3-(5-bromopiridin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R27**; 150 mg, 0,400), bis(pinacolato)diboro (305 mg, 1,20 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (32,6 mg, 0,0400 mmol) y KOAc (118 mg, 1,20 mmol) en dioxano (4,00 ml) se roció con $Ar_{(g)}$, luego se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 50-100 % de hexanos:EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (118 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 341,2 (que corresponde a ácido borónico M+H).

Preparación de ejemplos de síntesis

[001302] **Ejemplo 1**

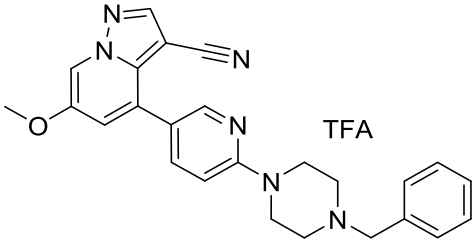


[001303] 4-(6-(bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001304] En un recipiente de presión, 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 0,25 g, 1,05 mmol), 1-bencil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (**Intermediario R1;** 0,478 g, 1,26 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,121 g, 0,105 mmol) se suspendieron en $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (2,63 ml, 5,25 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla resultante se roció con $N_{2(g)}$. El recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante 5 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se trató con agua (10 ml). La mezcla bifásica resultante se extrajo con varias porciones de DCM en una frita del PS. Los extractos orgánicos combinados se conectaron al vacío y luego se purificaron 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 se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (262,5 mg, 61 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

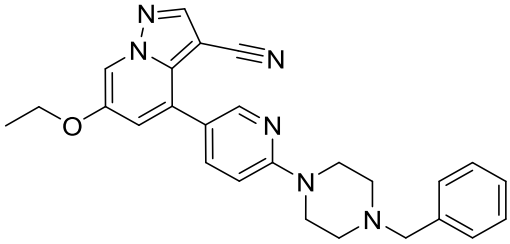
[001305] **Ejemplo 2**



[001306] 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001307] Una solución de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P2;** 25 mg, 0,075 mmol) en DMA (750 µl) se trató con TEA (78 µl, 0,45 mmol) y (bromometil)benceno (18 µl, 0,15 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. 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 como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (11,9 mg, 37 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 425,2 (M+H).

[001308] **Ejemplo 3**



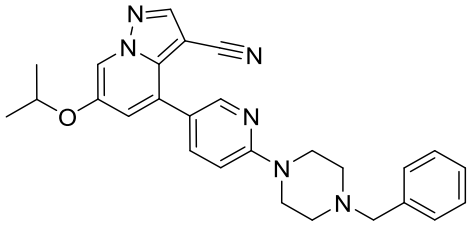
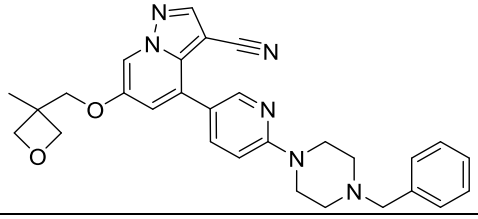
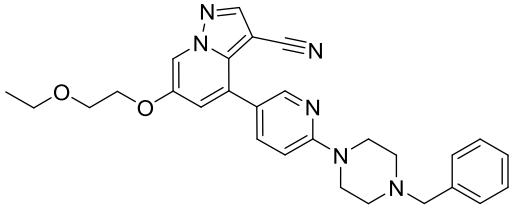
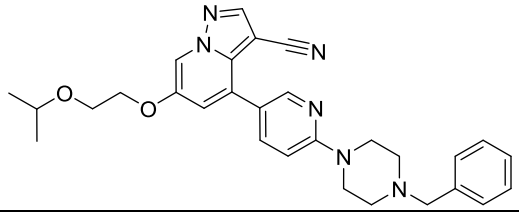
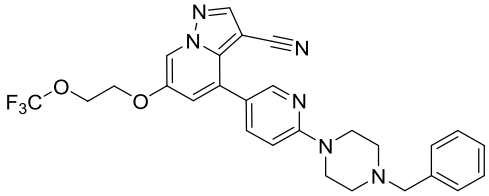
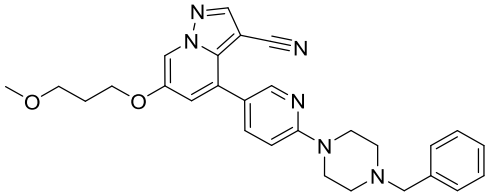
[001309] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

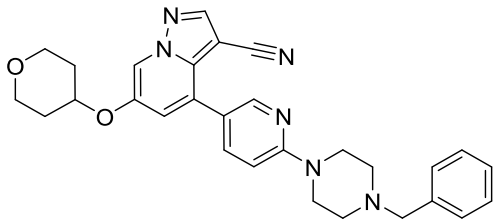
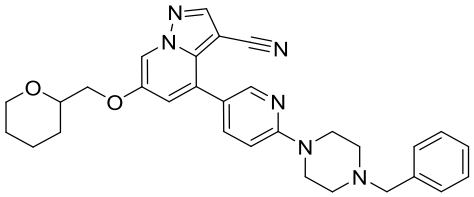
[001310] Una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1;** 30 mg, 0,0731 mmol) en DMF (500 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (20,2 mg, 0,146 mmol) y bromoetano (10,9 µl, 0,146 mmol), y luego se agitó durante 16 h a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (10-100 % de ACN/H_2O como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (11,0 mg, 34 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 439,2 (M+H).

[001311] Los compuestos de la Tabla **A** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 3**, reemplazando bromoetano por el

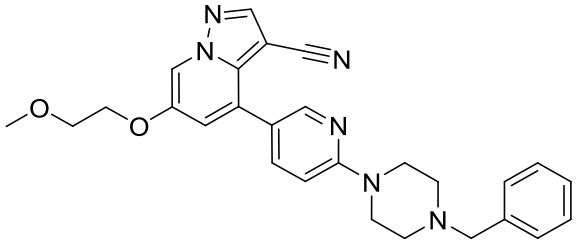
haluro adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Cada uno de los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la cromatografía de fase inversa C18 con el uso de un gradiente adecuado. (*****) indica que las impurezas de color persistentes se retiraron mediante disolución secuencial en DCM, se trataron con carbón activado, se filtraron a través de Celite® y se concentraron al vacío.

Tabla A

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
4		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-isopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	453,2 (M+H)
5		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	495,2 (M+H)
6		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-etoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)
7		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-isopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	497,2 (M+H)
8		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	523,2 (M+H)
9		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
10		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	495,2 (M+H)
11		4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	509,2 (M+H)

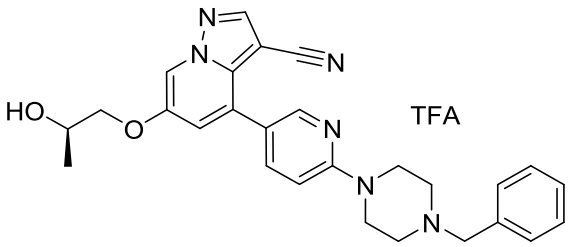
[001312] **Ejemplo 12**



[001313] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001314] Una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1;** 32,3 mg, 0,0787 mmol) en DMF (800 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (21,8 mg, 0,157 mmol) y 2-bromoetil metil éter (14,8 µl, 0,157 mmol), y luego se agitó durante 16 h 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 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 agua-ACN con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes 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 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

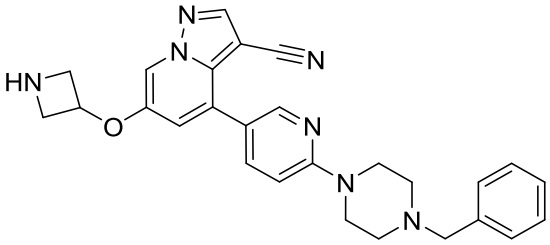
[001315] **Ejemplo 13**



[001316] 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001317] Una solución de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P28;** 6 mg, 0,0145 mmol) en DCE (145 µl)/ MeOH (5 gotas) se trató secuencialmente con benzaldehído (3,07 mg, 0,0289 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (12,3 mg, 0,0578 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de agua-ACN con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA (7,5 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 468,9 (M+H).

[001318] **Ejemplo 14**



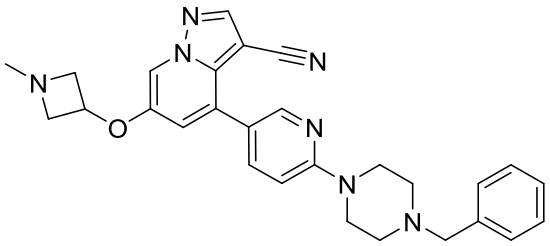
[001319] 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001320] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-((4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)azetidin-1-carboxilato. Una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1;** 27,8 mg, 0,0678 mmol) en DMF (1,4 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (468 mg, 0,339 mmol) y 1-Boc-3-yodoazetidina (38,3 mg, 0,135 mmol) y luego 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 combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice (0-30 % de DCM-MeOH con 2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) produjo limpiamente el compuesto del título, que se usó directamente en la etapa 2. MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

[001321] Etapa 2: Preparación de 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-

il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-((4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)azetidin-1-carboxilato en 1:1 DCM:TFA (2 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y 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 limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,9 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 466,2 (M+H).

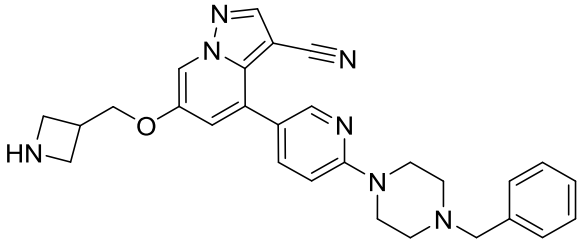
[001322] Ejemplo 15



[001323] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001324] Una solución de 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 14;** 12,4 mg, 0,0266 mmol) en ácido fórmico (401,9 µl) se trató con formaldehído (200,1 µl, 2.664 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C antes de introducir formaldehído adicional (200,1 µl, 2.664 mmol) y ácido fórmico (200 µl). La mezcla se agitó durante 60 h a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (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 se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se separaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (6,7 mg, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

[001325] **Ejemplo 16**

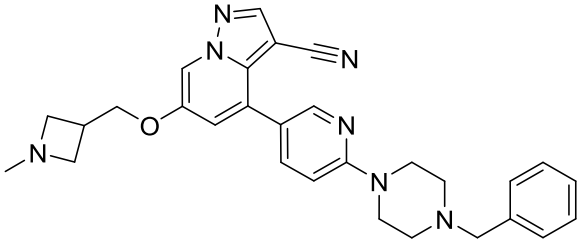


[001326] 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001327] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato. Una solución fría (0 °C) de *PPh_3* (77 mg, 0,29 mmol) en 1:1 DCM:THF (2,0 ml) se trató con DIAD (58 µl, 0,29 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de *(*4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1;** 60 mg, 0,15 mmol) y 1-Boc-azetidin-3-il metanol (55 mg, 0,29 mmol) en 1:1 DCM:THF (4,0 ml). Después de agitar 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 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 se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se separaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (28 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 580,2 (M+H).

[001328] Etapa 2: Preparación de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(((4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato en DCM (4 ml) se trató con TFA (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (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 se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se separaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (43 mg, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

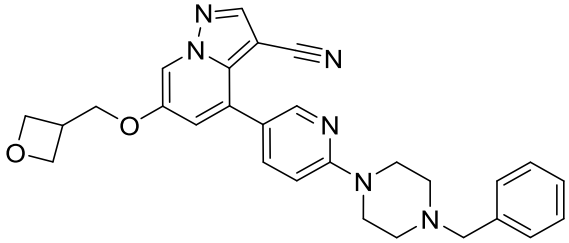
[001329] **Ejemplo 17**



[001330] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001331] Una solución de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 16;** 22 mg, 0,046 mmol) en ácido fórmico (3,46 µl) se trató con formaldehído (1,28 µl, 45,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 días a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes 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 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), y luego mediante cromatografía en gel de sílice (10 %-40 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (3 mg, 13 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

[001332] **Ejemplo 18**

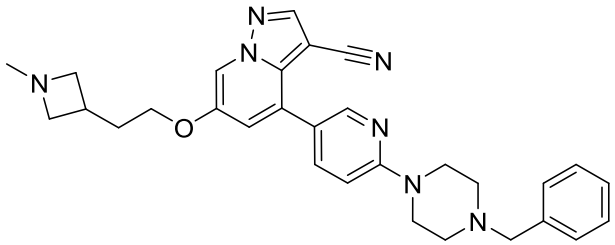


[001333] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(oxetan-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001334] Una solución fría (0 °C) de *PPh₃* (51 mg, 0,19 mmol) en 1:1 DCM:THF (2,0 ml) se trató con DIAD (38 µl, 0,19 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de *(*4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1;** 40 mg, 0,097 mmol) y oxetan-3-ilmetanol (17 mg, 0,19 mmol) en 1:1 DCM:THF (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa

C18 (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 se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (28 mg, 60 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 481,2 (M+H).

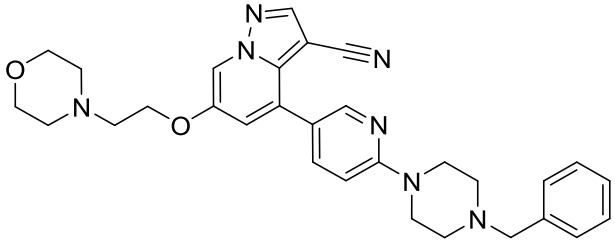
[001335] **Ejemplo 19**



[001336] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001337] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 18**, reemplazando oxetan-3-ilmetanol por 2-(1-metilazetidin-3-il)etanol. Luego de la purificación cromatográfica (10-30 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente), el compuesto del título se aisló limpiamente (16 mg, 32 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 508,3 (M+H).

[001338] **Ejemplo 20**

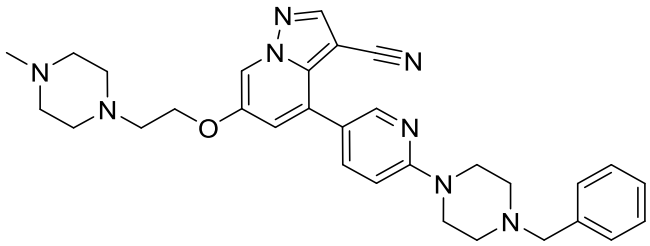


[001339] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001340] Una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1;** 28,2 mg, 0,0687 mmol) en DMF (0,8 ml) se trató con 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato (25,6 mg, 0,137 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (47,5 mg, 0,344 mmol), luego se agitó durante 16 h a 50 °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, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo resultante mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de agua-ACN con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente)

produjo limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (19,9 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,35-7,25 (m, 6H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,23-4,20 (t, 2H), 3,60-3,56 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 2,74-2,71 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H).

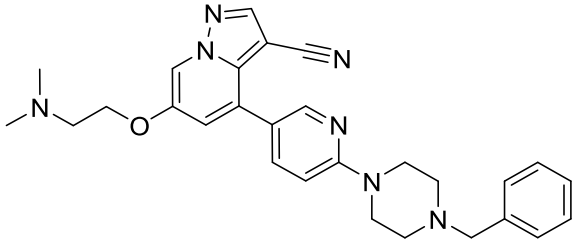
[001341] Ejemplo 21



[001342] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001343] Una solución fría (0 °C) de *PPh$_3$* (32,6 mg, 0,124 mmol) en 1:1 DCM:THF (1,0 ml) se trató con DIAD (24,5 µl, 0,124 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de *(*4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1;** 34,0 mg, 0,0828 mmol) y 1-(N-hidroxietil)-4-metil piperazina (14,3 mg, 0,0994 mmol) en 1:1 DCM:THF (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de agua-ACN con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) produjo limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se convirtió en la base libre mediante la división en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (20,1 mg, 45 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,21-4,18 (t, 2H), 3,60-3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,18-3,13 (q, 2H), 2,73-2,70 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,32-1,28 (t, 2H).

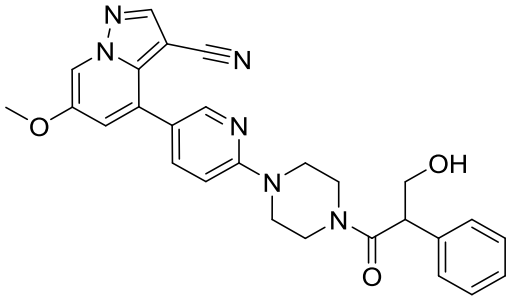
[001344] **Ejemplo 22**



[001345] 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001346] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 21**, reemplazando 1-(N-hidroxietil)-4-metil pirperazina por N,N-dimetiletanolamina. Después de que la sal se convirtió en base libre, se realizó una purificación adicional mediante cromatografía en sílice (1-30 % de DCM-MeOH con 2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para aislar limpiamente el compuesto del título (12,2 mg, 37 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

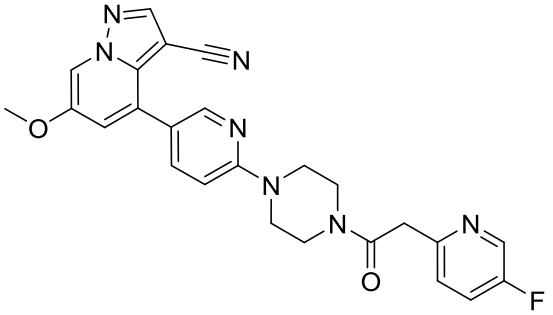
[001347] **Ejemplo 23**



[001348] 4-(6-(4-(3-hidroxi-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001349] Una solución de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P2;** 25 mg, 0,0748 mmol) en DCM (1 ml) se trató con DIEA (78,1 µl, 0,449 mmol), ácido 3-hidroxi-2-fenilpropanoico (24,8 mg, 0,150 mmol) y HATU (33 mg, 0,086 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y 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 de fase inversa C18 (0-75 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) produjo limpiamente el compuesto del título (15,7 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

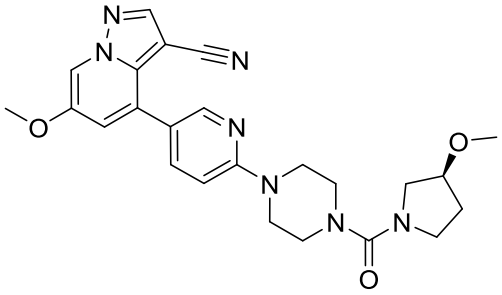
[001350] **Ejemplo 24**



[001351] 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001352] El compuesto del título (17 mg, 45 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 23**, reemplazando ácido 3-hidroxi-2-fenilpropanoico por ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético, y con 6 equivalentes de DIEA en lugar de 5 equivalentes. MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[001353] **Ejemplo 25**

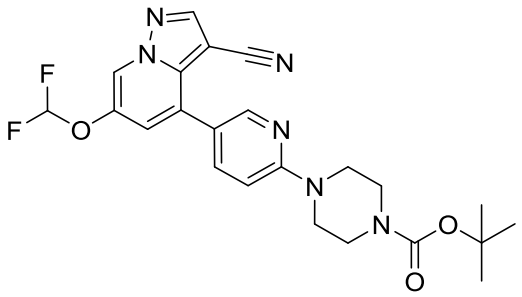


[001354] (S)-6-metoxi-4-(6-(4-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001355] Una solución agitada de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1,** Etapa 6 de la Parte B**;** 20 mg, 0,079 mmol) en dioxano (2,0 ml) se trató con ácido (S)-(6-(4-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico (**Intermediario R2;** 40 mg, 0,12 mmol) y $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (79 µl, 0,16 mmol), y luego se purgó con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla se trató con X-Phos (7,6 mg, 0,016 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (3,6 mg, 0,0040 mmol), luego se volvió a purgar con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla desgasificada 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 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 (0-50 %, 20 % de MeOH/DCM en EtOAc como

el eluyente del gradiente) produjo limpiamente el compuesto del título (22 mg, 58 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 462,2 (M+H).

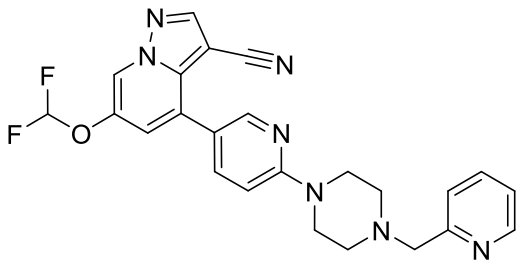
[001356] **Ejemplo 26**



[001357] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001358] En un recipiente de presión, una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 150 mg, 0,357 mmol) en ACN (2 ml) y 30 % en peso de $KOH_{(ac)}$ (1,78 ml, 0,357 mmol) se enfrió hasta -78 °C, luego se trató con 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona (262,9 µl, 1.784 mmol) antes de sellar el recipiente. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 1 hora, y posteriormente se agitó durante 4 h a 80 °C. Una vez que se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y la emulsión resultante se filtró a través de la frita de vidrio. Después de la separación de la emulsión, los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-75 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (58 mg, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,1 (M+H).

[001359] **Ejemplo 27**



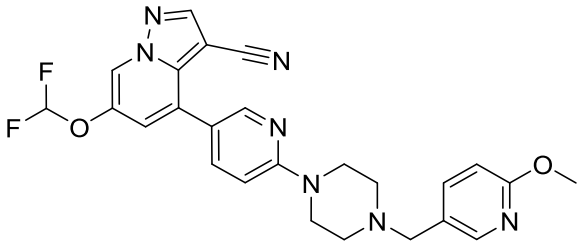
[001360] 6-(difluorometoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001361] Etapa 1: Preparación de 6-(Difluorometoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-

il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 27,** 57 mg, 0,121 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (51,2 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 371,1 (M+H).

[001362] Etapa 2: Preparación de 6-(difluorometoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 6-(difluorometoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato de la etapa anterior (15 mg, 0,034 mmol) en DCE (1,3 ml) se trató secuencialmente con picolinaldehído (6,5 µl, 0,068 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y se inactivó con MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (14,0 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 462,1 (M+H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

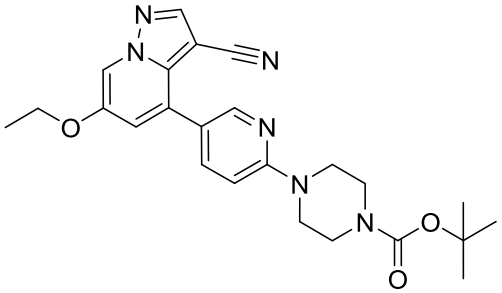
[001363] **Ejemplo 28**



[001364] 6-(difluorometoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001365] El compuesto del título (12,5 mg, 75 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 27**, reemplazando picolinaldehído por 6-metoxinicotinaldehído. MS (apci) m/z = 492,2 (M+H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

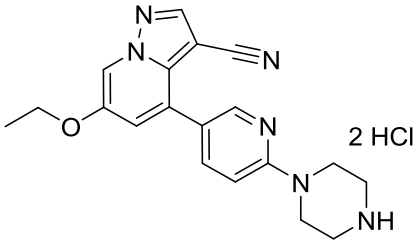
[001366] **Ejemplo 29**



[001367] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001368] Una mezcla de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 400 mg, 0,951 mmol) en DMF (10 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (263 mg, 1,90 mmol) y bromoetano (142 µl, 1,90 mmol), luego se agitó durante 19 h a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (289 mg, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

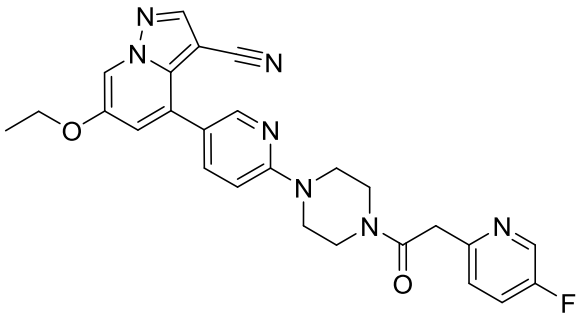
[001369] **Ejemplo 30**



[001370] 6-Ethoxy-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001371] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 29;** 148 mg, 0,330 mmol) en DCM (2 ml) se trató por goteo con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se azeotropó con Et_2O (3 x 10 ml), para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de clorhidrato (116 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 349,1 (M+H).

[001372] **Ejemplo 31**

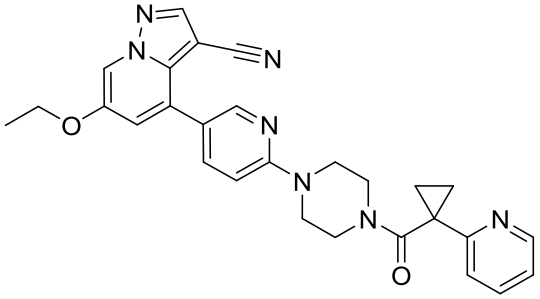


[001373] 6-etoxi-4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001374] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-

a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 30;** 30 mg, 0,086 mmol) en DCM (1 ml) se trató con DIEA (0,030 ml, 0,17 mmol), ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (16 mg, 0,10 mmol) y HATU (33 mg, 0,086 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de 20 % de MeOH/DCM con 2 % de NH_4OH en DCM como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto del título deseado se combinaron, se concentraron al vacío, y luego se trituraron con EtOH (1,5 ml) y agua (1,5 ml). El precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración para obtener limpiamente el compuesto del título (3,2 mg, 8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,38 (t, 1H, J=1,6 Hz), 8,31 (d, 1H, J=2,0), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=6,3, 2,7 Hz), 7,37 (dd, 2H, J= 4,3, 1,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 2,0), 6,73 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 4,07 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 4H), 1,48 (t, 3H, J=6,7 Hz).

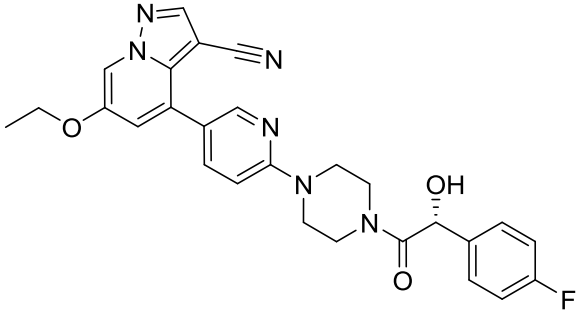
[001375] **Ejemplo 32**



[001376] 6-etoxi-4-(6-(4-(1-(piridin-2-il)ciclopropan-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001377] El compuesto del título (14,9 mg, 35 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 31**, reemplazando ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético por ácido 1-(piridin-2-il)ciclopropancarboxílico. MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

[001378] **Ejemplo 33**

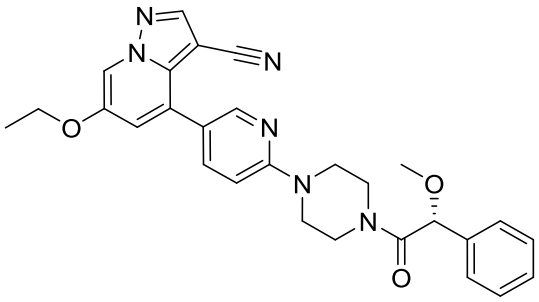


[001379] (R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-

3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001380] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 31**, reemplazando ácido de 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético por ácido (R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético. Los cambios adicionales a los procedimientos incluyeron aumentar la cantidad de DIEA utilizado (5 equivalentes) y reducir la reacción durante 1 hora. Luego de la cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, luego EtOAc con 10 % de MeOH como eluyentes), el compuesto del título se aisló limpiamente (17 mg, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

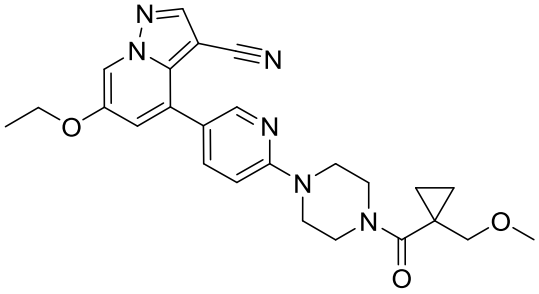
[001381] **Ejemplo 34**



[001382] (R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001383] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 30;** 30 mg, 0,086 mmol) en DCM (1,72 ml) se trató con DIEA (60 µl, 0,344 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (17,2 mg, 0,103 mmol) y HATU (39,3 mg, 0,103 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. 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 (19,9 mg, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,46-7,34 (m, 5H), 7,14 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J=9,0), 5,12 (s, 1H), 4,10 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,88-3,52 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 1,50 (t, 3H, J=6,65 Hz).

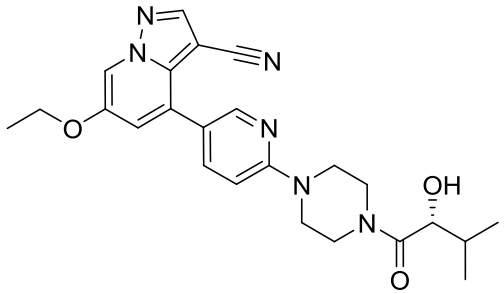
[001384] **Ejemplo 35**



[001385] 6-etoxi-4-(6-(4-(1-(metoximetil)ciclopropan-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001386] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 30;** 10,8 mg, 0,0827 mmol), ácido 1-(metoximetil)ciclopropancarboxílico (10,8 mg, 0,0827 mmol), DIEA (24,0 µl, 0,138 mmol) y HATU (26,2 mg, 0,0689 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante la noche 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) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal se dividió en $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2 ml) y EtOAc (3 ml). Los extractos acuosos se lavaron con EtOAc adicional. Los extractos de EtOAc se combinaron y se concentraron al vacío. Purificación del producto crudo resultante mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6,1 mg, 19 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

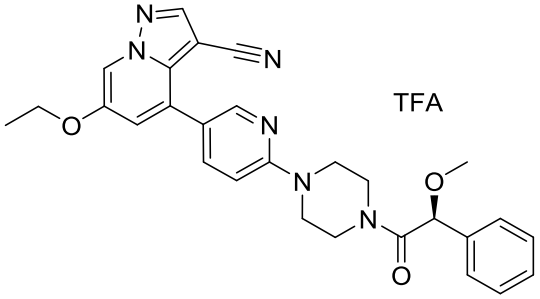
[001387] **Ejemplo 36**



[001388] (R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001389] Con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 35**, reemplazando ácido 1-(metoximetil)ciclopropancarboxílico por ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico y con el uso de 4 equivalentes de DIEA, el compuesto del título se aisló (10,8 mg, 28 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

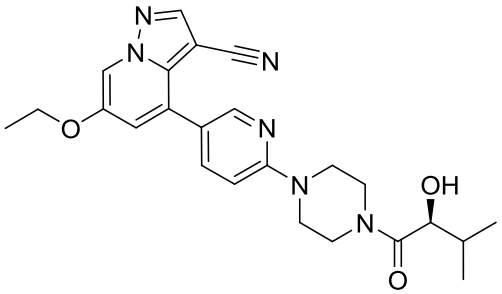
[001390] **Ejemplo 37**



[001391] 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001392] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 30;** 30 mg, 0,0861 mmol) en DCM (1,72 ml) se trató con ácido (S)-2-metoxi-2-fenilacético (17,2 mg, 0,103 mmol), HATU (39,3 mg, 0,103 mmol) y DIEA (60,0 µl, 0,344 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 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) para obtener limpiamente el compuesto del título (13,9 mg, 32,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[001393] **Ejemplo 38**



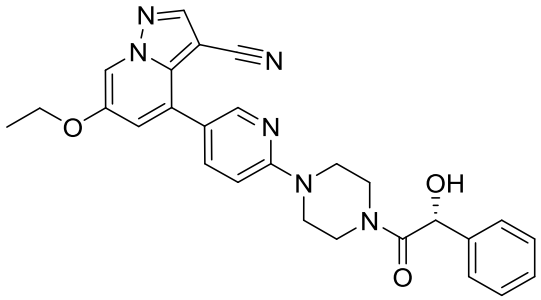
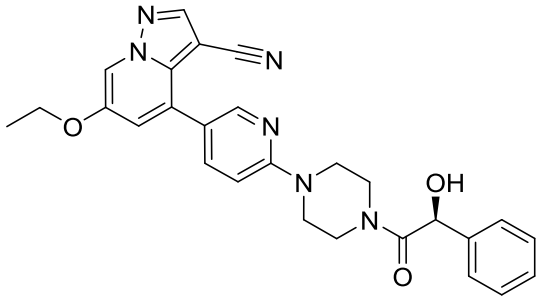
[001394] (S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001395] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 30;** 10,8 mg, 0,0827 mmol) en DCM (1,72 ml) se trató con ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (12,2 mg, 0,103 mmol), HATU (39,3 mg, 0,103 mmol) y DIEA (60,0 µl, 0,344 mmol) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y 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) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal se neutralizó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc (3 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 (13,6 mg, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

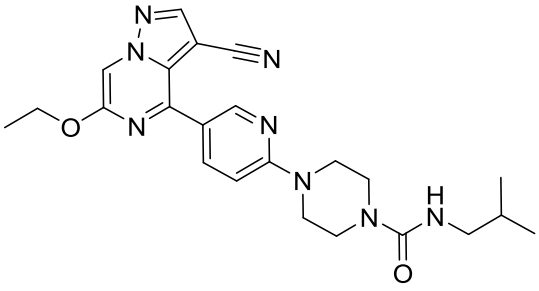
[001396] Los compuestos de la Tabla **B** se prepararon y purificaron, y las sales se convirtieron a la base libre (excepto cuando se indica *) con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 38**, reemplazando ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde.

Tabla B

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
39		(R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,8 (M+H)
40		(S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,8 (M+H)

***la base libre se obtuvo disolviendo la sal de TFA en MeOH y filtrándola a través de un filtro Agilent PL-HCO_3 PM SPE

[001397] **Ejemplo 41**

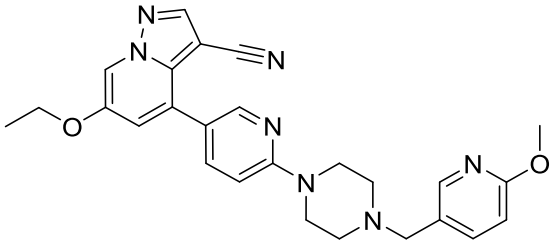


[001398] 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-N-

isobutilpiperazin-1-carboxamida

[001399] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 30;** 10,8 mg, 0,0827 mmol) en DMA anhidro (1 ml) se trató con DIEA (45,1 µl, 0,258 mmol) y se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se trató por goteo con 1-isocianato-2-metilpropano (8,54 mg, 0,0861 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de inactivarla con agua. El precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración, luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (14,8 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 447,9 (M+H).

[001400] **Ejemplo 42**

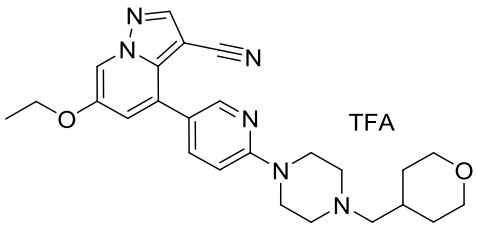
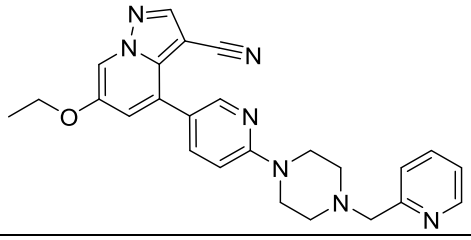
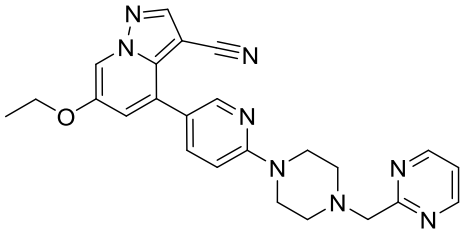


[001401] 6-etoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

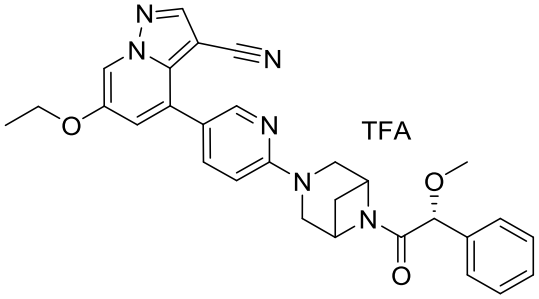
[001402] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30;** 30 mg, 0,086 mmol) en DCE (861 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (24 mg, 0,17 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (55 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (23 mg, 57 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 469,8 (M+H).

[001403] Los compuestos de la Tabla **C** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 42**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Cada compuesto se aisló limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Algunas condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal de TFA del compuesto del título. (*****) indica la necesidad de una neutralización adicional mediante un filtro Agilent PL-HCO_3 MP SPE para aislar el compuesto del título libre de sal.

Tabla C

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
43		2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	447,2 (M+H)
44		6-etoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	440,2 (M+H)
45		6-etoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	441,2 (M+H)

[001404] **Ejemplo 46**

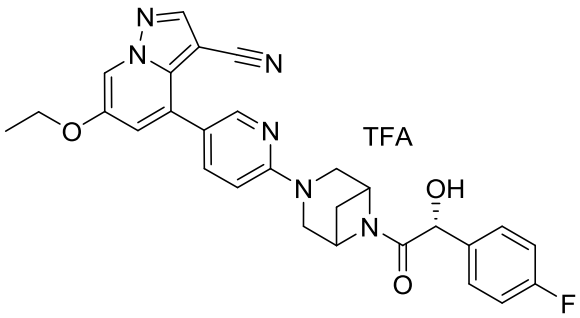


[001405] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001406] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P7;** 17,2 mg, 0,0477 mmol) en DCM (954 µl) se trató con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (9,52 mg, 0,0573 mmol), HATU (21,8 mg, 0,0573 mmol) y DIEA (33,3 µl, 0,191 mmol). 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 (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente), y luego 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 se liofilizó durante la noche

para obtener el compuesto del título (16,1 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

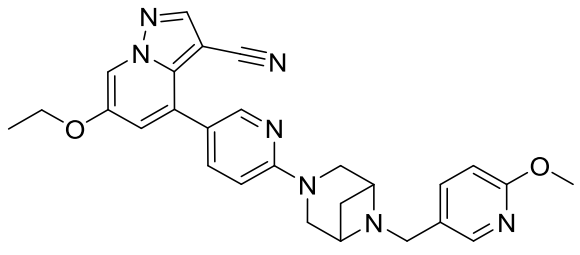
[001407] **Ejemplo 47**



[001408] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-((R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001409] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P7;** 17,2 mg, 0,0477 mmol) en DCM (954 µl) se trató con ácido (R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (9,74 mg, 0,0573 mmol), HATU (21,8 mg, 0,0573 mmol) y DIEA (33,3 µl, 0,191 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente), y luego 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 se liofilizó durante la noche para obtener el compuesto del título (8,8 mg, 36 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

[001410] **Ejemplo 48**



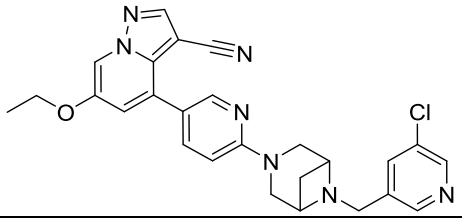
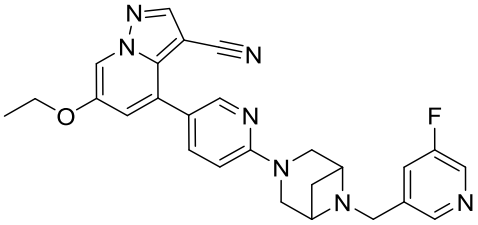
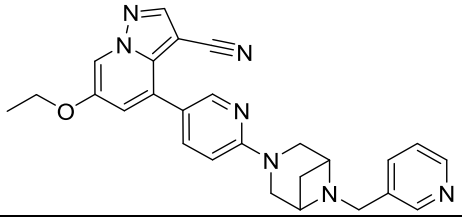
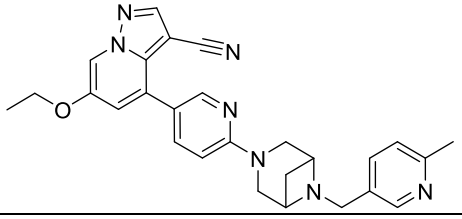
[001411] 6-etoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

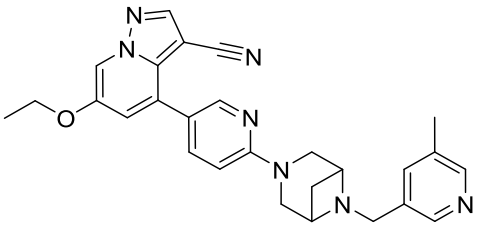
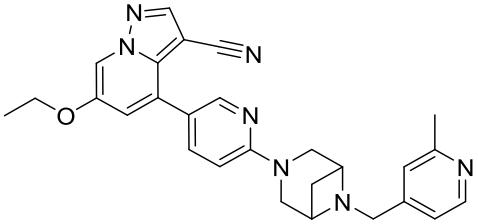
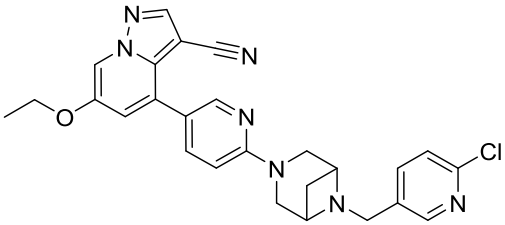
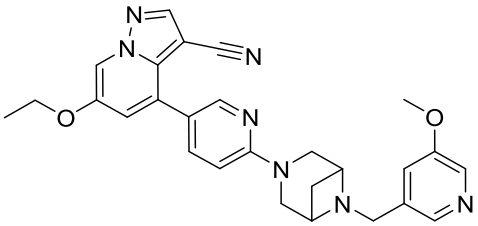
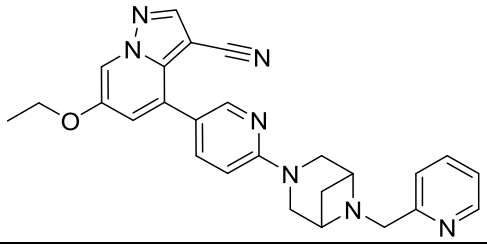
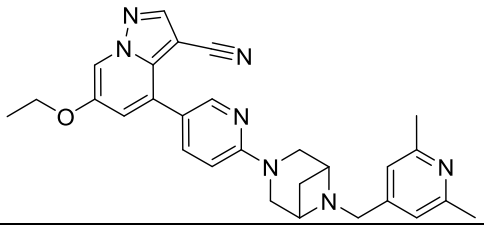
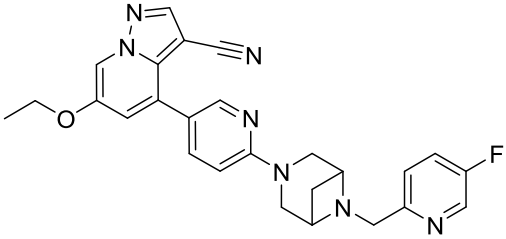
[001412] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P7;** 34 mg, 0,094 mmol) en DCE (472 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (26 mg,

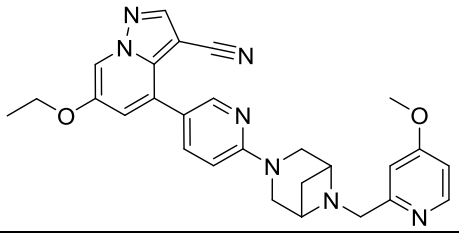
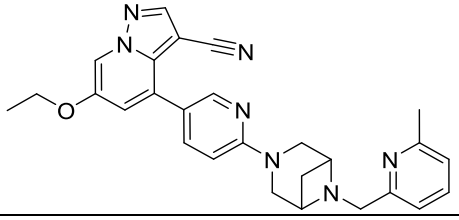
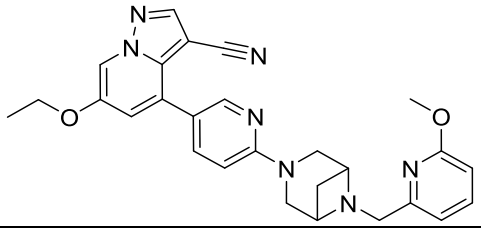
0,19 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (60 mg, 0,28 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-10 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (10 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

[001413] Los compuestos de la Tabla **D** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 48**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Cada compuesto se aisló limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Algunas condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal de TFA del compuesto del título. (*****) indica la necesidad de una neutralización adicional mediante un filtro Agilent PL-HCO_3 MP SPE para aislar el compuesto del título libre de sal.

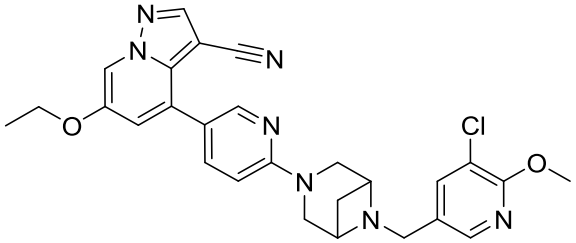
Tabla D

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
49		4-(6-(6-((5-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	486,2 (M+H)
50		6-etoxi-4-(6-(6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
51		6-etoxi-4-(6-(6-(piridin-3-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	452,2 (M+H)
52		6-etoxi-4-(6-(6-((6-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)

53		6-etoxi-4-(6-(6-((5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)
54		6-etoxi-4-(6-(6-((2-metilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)
55		4-(6-(6-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	486,2 (M+H)
56		6-etoxi-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,2 (M+H)
57		6-etoxi-4-(6-(6-(piridin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	452,2 (M+H)
58		4-(6-(6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	480,2 (M+H)
59		6-etoxi-4-(6-(6-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)

60		6-etoxi-4-(6-(6-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,2 (M+H)
61		6-etoxi-4-(6-(6-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)
62		6-etoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,2 (M+H)

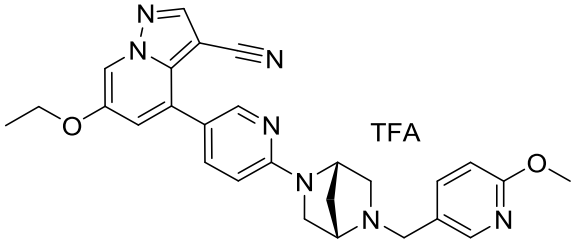
[001414] **Ejemplo 63**



[001415] 4-(6-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001416] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P7;** 30 mg, 0,0692 mmol) en DCM (692 µl) se trató con DIEA (30,1 µl, 0,173 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató secuencialmente con 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (13,1 mg, 0,0762 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (29,3 mg, 0,138 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con DCM, y luego se trató por goteo con MeOH hasta que se formó una solución homogénea. Después de concentrar la mezcla inactivada al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (primer hexanos, y luego 0-10 % de MeOH en DCM con 2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (19,8 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

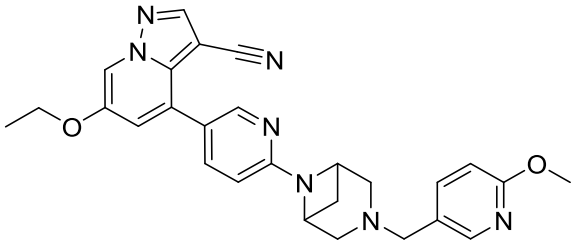
[001417] **Ejemplo 64**



[001418] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001419] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 20 mg, 0,071 mmol), (1S,4S)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano clorhidrato (**Intermediario R5;** 62 mg, 0,21 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (49 mg, 0,35 mmol) en DMSO (709 µl) se agitó durante 3 días a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró 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 (32 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

[001420] **Ejemplo 65**

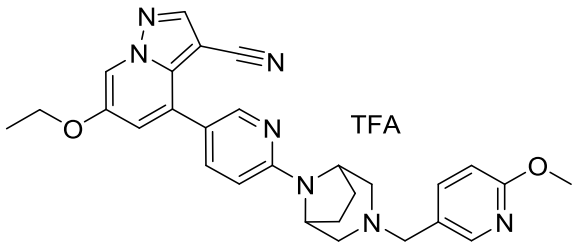


[001421] 6-etoxi-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001422] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 20 mg, 0,071 mmol), 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano clorhidrato (**Intermediario R6;** 23 mg, 0,078 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (49 mg, 0,35 mmol) en DMSO (709 µl) se agitó durante 3 h a 110 °C. Se introdujo 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano diclorhidrato (37 mg, 0,127 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró 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 disolvió en MeOH y se filtró a través de un tubo Agilent

PL-HCO3 MP SPE para neutralizar, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

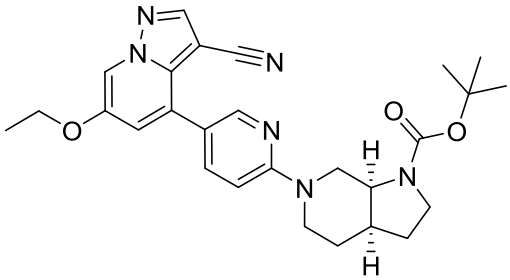
[001423] **Ejemplo 66**



[001424] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001425] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 20 mg, 0,071 mmol), 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano clorhidrato (**Intermediario R7;** 57 mg, 0,21 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (49 mg, 0,35 mmol) en DMSO (709 µl) se agitó a 80 °C, y se monitoreó para determinar que se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró 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 (1,0 mg, 3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 496,3 (M+H).

[001426] **Ejemplo 67**

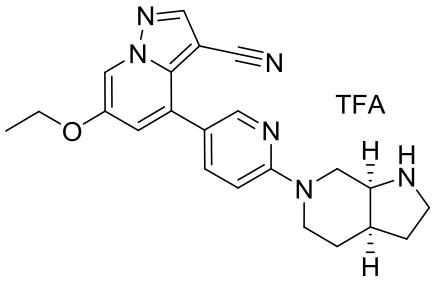


[001427] ter-butil (3aR,7aS)-6-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato

[001428] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 60 mg, 0,213 mmol) en DMSO (500 µl) se trató con ter-butil (3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato (96,2 mg, 0,425 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (120 mg, 0,85 mmol), y se agitó durante 10 h a 90 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con 1:1 NH_4OH/agua. La mezcla inactivada 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 de fase inversa C18 (20-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (77,1 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 489,2 (M+H).

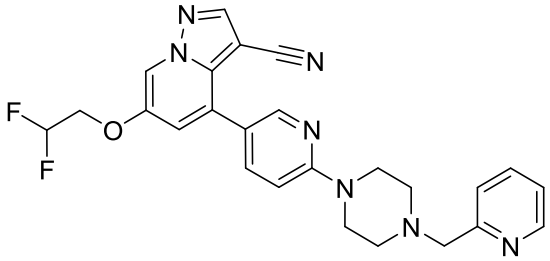
[001429] **Ejemplo 68**



[001430] 6-etoxi-4-(6-((3aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (sal de TFA)

[001431] Una solución de ter-butil (3aR,7aS)-6-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato (**Ejemplo 67;** 77,1 mg, 0,158 mmol) en DCM (500 µl) se trató con TFA (120,8 □L, 1,58 mmol) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó 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 (51,4 mg, 84 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 389,2 (M+H).

[001432] **Ejemplo 69**

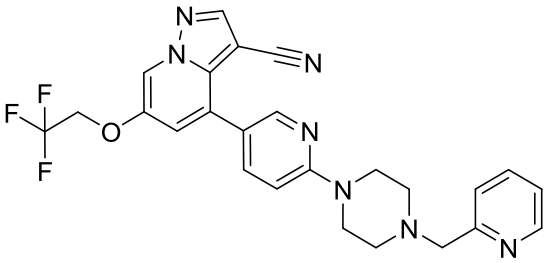


[001433] 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001434] Una solución de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P8;** 23,8 mg, 0,0619 mmol) en DCE (619 µl) se trató secuencialmente con picolinaldehído (11,7 µl, 0,124 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (39,4 mg, 0,186 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (15,0 mg, 51

% de rendimiento). MS (apci) m/z = 476,2 (M+H).

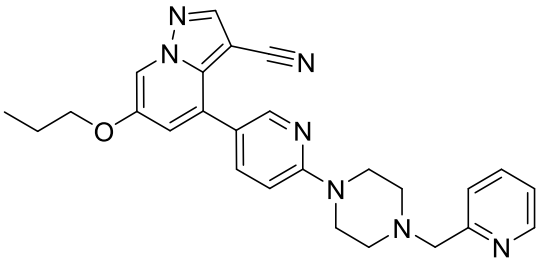
[001435] **Ejemplo 70**



[001436] 4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001437] Una solución de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P9;** 24 mg, 0,060 mmol) en DCE (619 µl) se trató secuencialmente con picolinaldehído (11,4 µl, 0,119 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (37.494 mg, 0,1789 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (14,6 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

[001438] **Ejemplo 71**



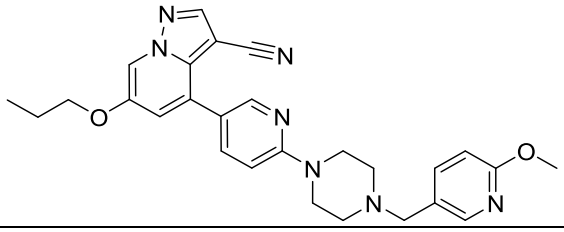
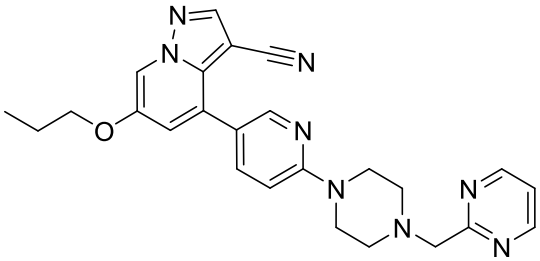
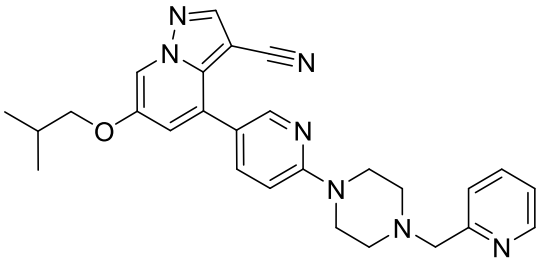
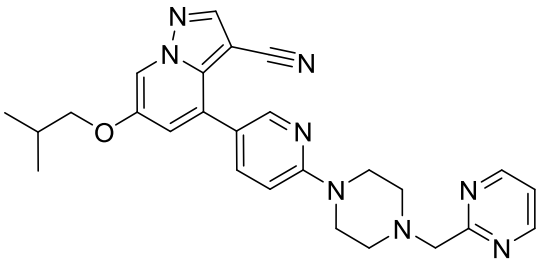
[001439] 6-propoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

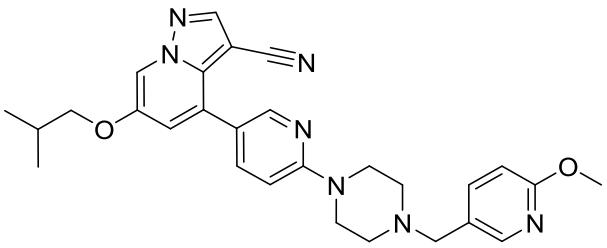
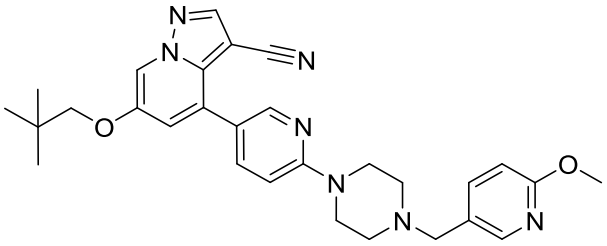
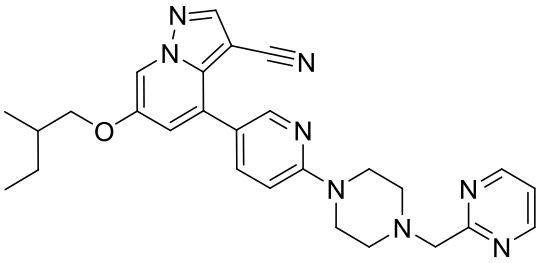
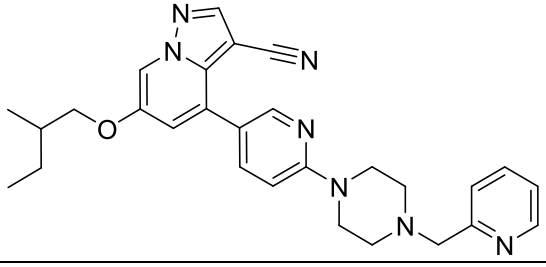
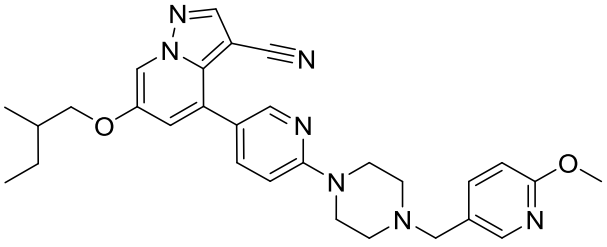
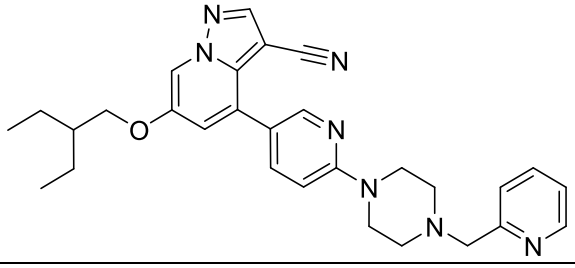
[001440] Una solución de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P10;** 26 mg, 0,072 mmol) en DCE (717 µl) se trató secuencialmente con picolinaldehído (6,9 µl, 0,072 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (45,6 mg, 0,215 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (23,5 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

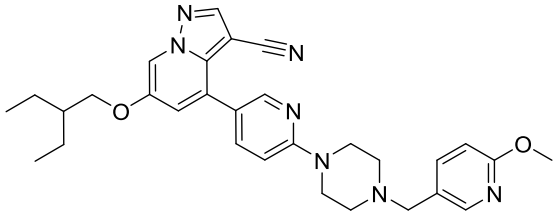
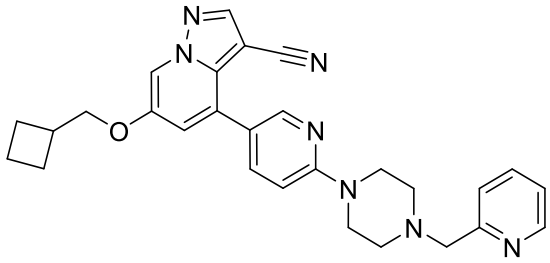
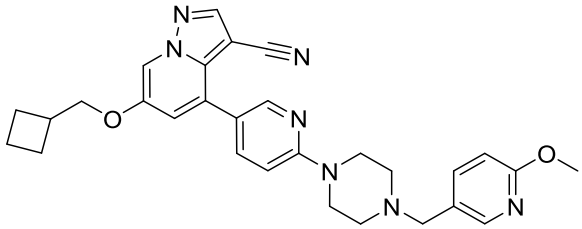
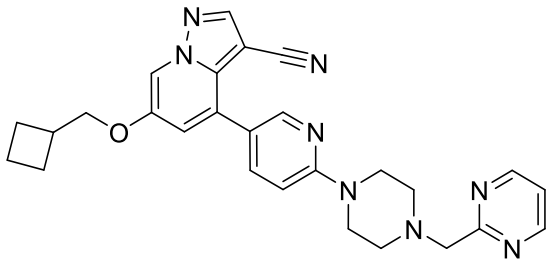
[001441] Los compuestos de la Tabla **E** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 71**, reemplazando picolinaldehído por el

aldehído adecuado y/o tratando el **Intermediario P10** con el Intermediario adecuado de la **Tabla AA**. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Cada compuesto se aisló limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Algunas condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal de TFA del compuesto del título. (*****) indica que se alcanzó una neutralización adicional de la sal de TFA mediante la disolución de la sal en DCM, y luego mediante la extracción secuencial de la solución 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 para aislar la base libre del compuesto del título.

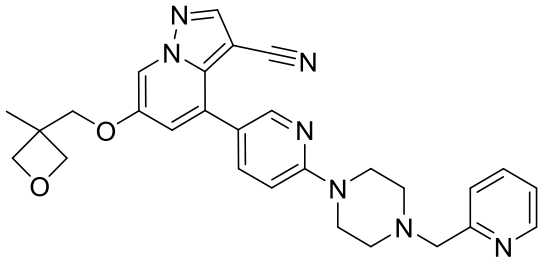
Tabla E

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
72		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,2 (M+H)
73		6-propoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	455,2 (M+H)
74		6-isobutoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	468,2 (M+H)
75		6-isobutoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	469,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
76		6-isobutoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,2 (M+H)
77		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(neopentiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)
78		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,3 (M+H)
79		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,3 (M+H)
80		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)
81		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	496,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
82		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,3 (M+H)
83		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	480,2 (M+H)
84		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
85		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	481,2 (M+H)

[001442] **Ejemplo 86**

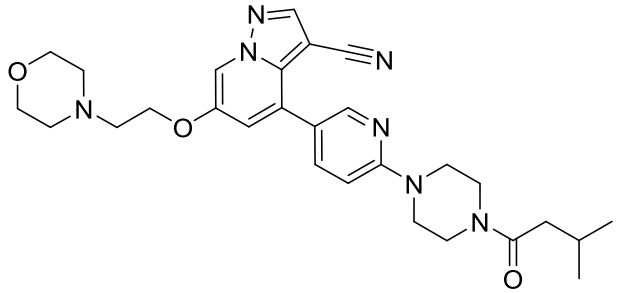


[001443] 6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001444] Una suspensión de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P16;** 17,3 mg, 0,0420 mmol) en DMF (500 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (11,6 mg, 0,0841 mmol)

y 3-(bromometil)-3-metiloxetano (12 µl, 0,0841 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con ACN (0,3 ml), se filtró y se enjuagó con ACN. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (2,1 mg, 10 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

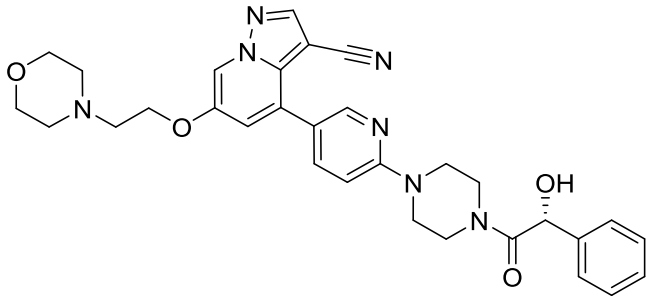
[001445] **Ejemplo 87**



[001446] 4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001447] Una solución de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P17;** 21,7 mg, 0,0501 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató secuencialmente con DIEA (34,9 µl, 0,200 mmol) y cloruro de isovalerilo (7,32 µl, 0,0601 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20:1 DCM/MeOH como el eluyente) para obtener el compuesto del título (18 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

[001448] **Ejemplo 88**

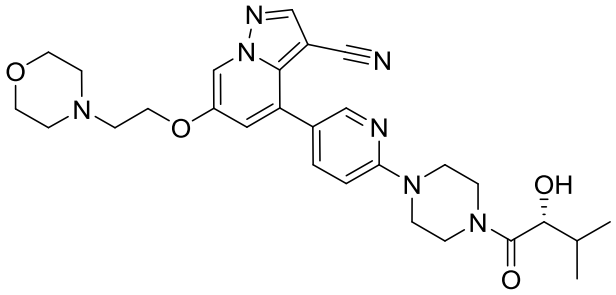


[001449] (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001450] Una solución de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P17;** 22 mg, 0,051 mmol) en DMF (4 ml) se trató con ácido D-(-)-mandélico (11,6 mg, 0,0761 mmol), HATU (33 mg, 0,086

mmol) y DIEA (88,4 µl, 0,507 mmol). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron 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/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío como el eluyente del gradiente para obtener el compuesto del título (25 mg, 87 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 568,2 (M+H).

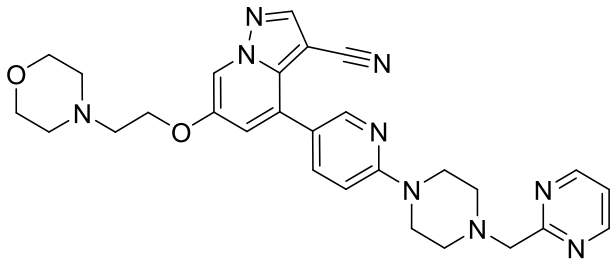
[001451] **Ejemplo 89**



[001452] (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001453] El compuesto del título (21 mg, 83 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 88**, reemplazando ácido D-(-)-mandélico por ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (1,2 equivalentes), y con el aumento de las cantidad de HATU (1,2 equivalentes) y DIEA (10 equivalentes). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

[001454] **Ejemplo 90**

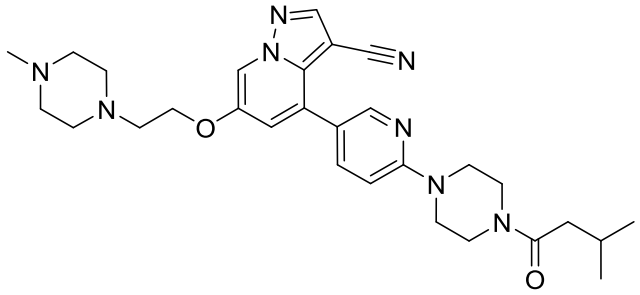


[001455] 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001456] Una solución de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P17;** 16 mg, 0,037 mmol) en DMF

(2 ml) se trató secuencialmente con pirimidin-2-carbaldehído (14,0 mg, 0,129 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (15,6 mg, 0,0738 mmol) y ácido acético (22,2 mg, 0,369 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se preparó con EtOAc y agua. Los extractos orgánicos combinados 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/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), y luego mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 20:1 DCM/MeOH, y luego 10:1 DCM/MeOH como eluyentes) para obtener el compuesto del título (9 mg, 46 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

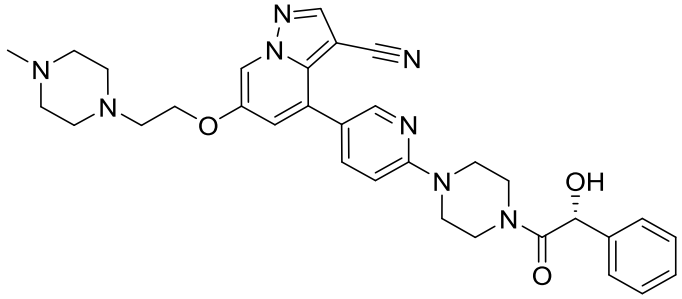
[001457] Ejemplo 91



[001458] 4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001459] Una solución de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P18;** 24,5 mg, 0,0549 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató secuencialmente con DIEA (38,2 µl, 0,219 mmol) y cloruro de isovalerilo (8,03 µl, 0,0658 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El residuo se concentró al vacío 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 dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ 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 (18,9 mg, 65 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 531,2 (M+H).

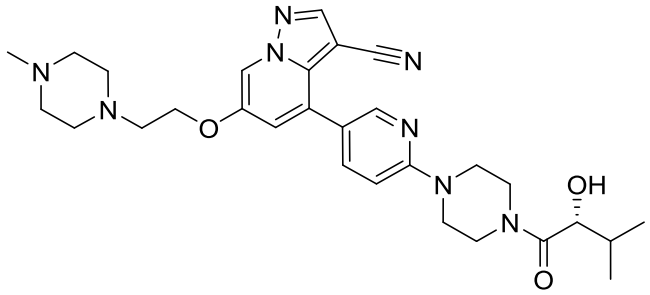
[001460] **Ejemplo 92**



[001461] (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001462] Una solución de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P18;** 20,2 mg, 0,0452 mmol) en DCM (1 ml) se trató con ácido D-(-)-mandélico (8,26 mg, 0,0543 mmol), HATU (20,6 mg, 0,0543 mmol) y DIEA (23,6 µl, 0,136 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y luego 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 dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ 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 (19,1 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 581,2 (M+H).

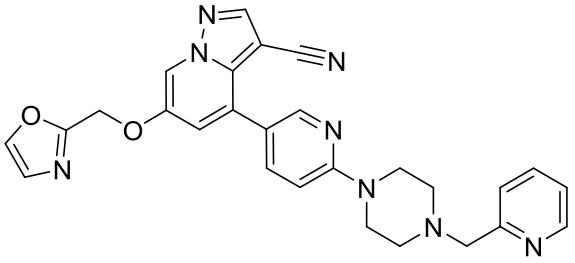
[001463] **Ejemplo 93**



[001464] (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001465] El compuesto del título (17,9 mg, 74 % de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 92**, reemplazando ácido D-(-)-mandélico por ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

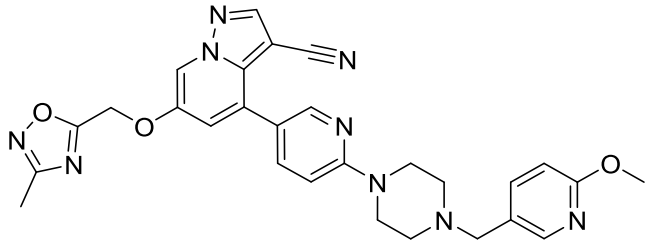
[001466] **Ejemplo 94**



[001467] 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001468] Una solución de 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P19;** 15 mg, 0,037 mmol) en DCE (74,7 µl) se trató secuencialmente con picolinaldehído (4,29 µl, 0,0448 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (23,8 mg, 0,112 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (10 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

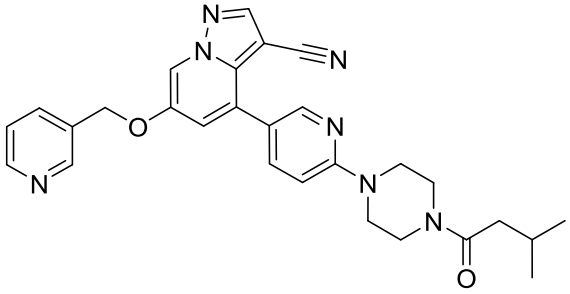
[001469] **Ejemplo 95**



[001470] 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001471] Una solución de 6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P20;** 20 mg, 0,048 mmol) en DCE (961 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,9 mg, 0,058 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (30,5 mg, 0,144 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (16,8 mg, 65 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,8 (M+H).

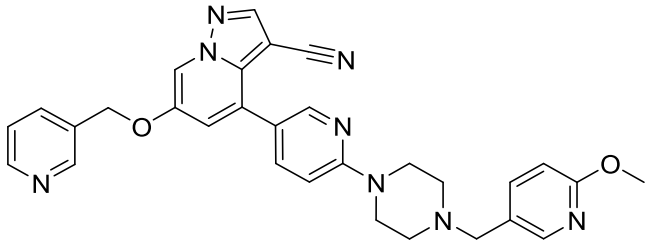
[001472] **Ejemplo 96**



[001473] 4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001474] Una solución de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P21;** 43 mg, 0,105 mmol) y cloruro de 3-metilbutanoílo (15,4 µl, 0,125 mmol) en DCM (1,05 ml) se trató con TEA (14,6 µl, 0,105 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (1-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) y nuevamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (60:40 ACN:agua con 2 % 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. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (5 mg, 10 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[001475] **Ejemplo 97**

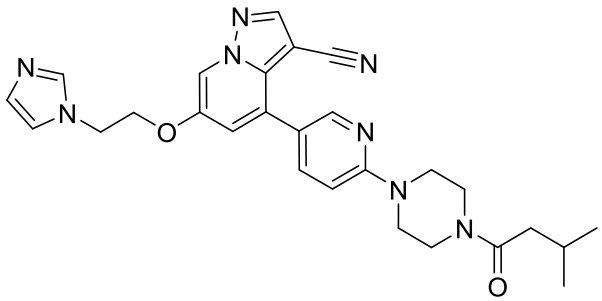


[001476] 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001477] Una solución de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P21;** 43 mg, 0,105 mmol) en DCE (1,05 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (17,2 mg, 0,125 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (66,5 mg, 0,314 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (1-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del

gradiente) y luego mediante cromatografía de fase inversa C18 (60:40 ACN:agua con 2 % 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. Los extractos orgánicos resultantes se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (10,4 mg, 19 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 533,2 (M+H).

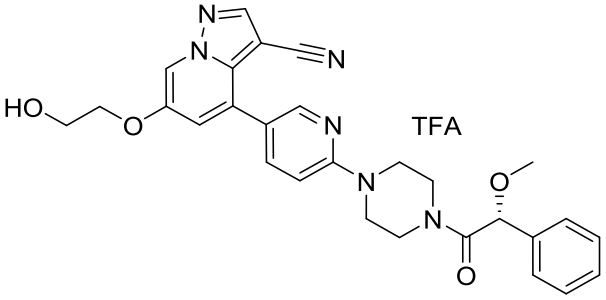
[001478] **Ejemplo 98**



[001479] 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001480] Una solución de 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P22;** 20 mg, 0,048 mmol) y cloruro de 3-metilbutanoílo (5,9 µl, 0,048 mmol) en DCM (483 µl) se trató con TEA (6,7 µl, 0,048 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (60:40 ACN:agua con 2 % 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. 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 (10,4 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,3 (M+H).

[001481] **Ejemplo 99**



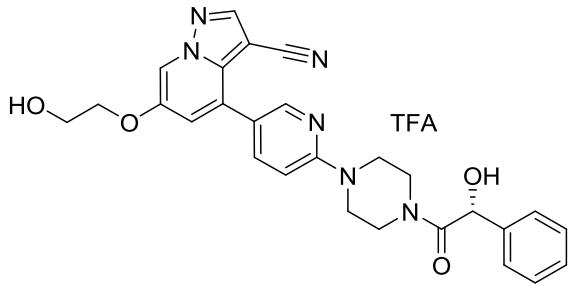
[001482] 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-

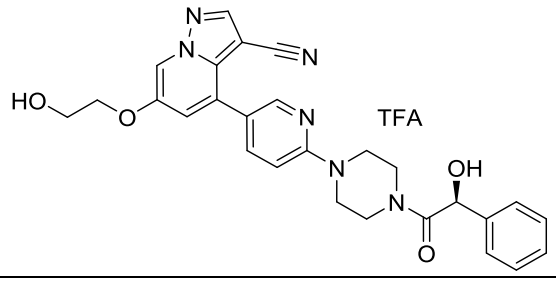
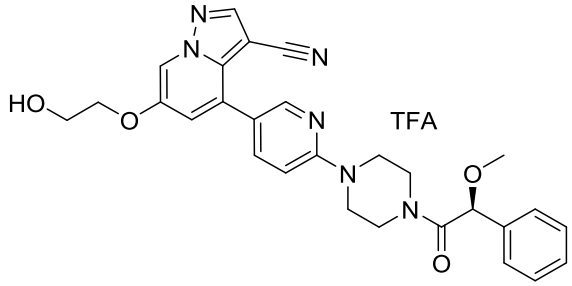
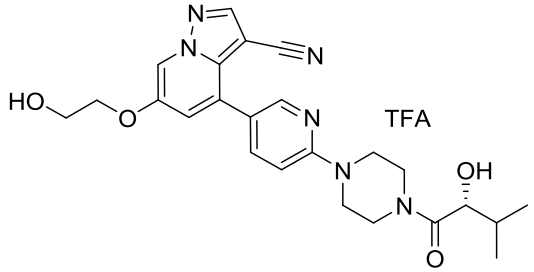
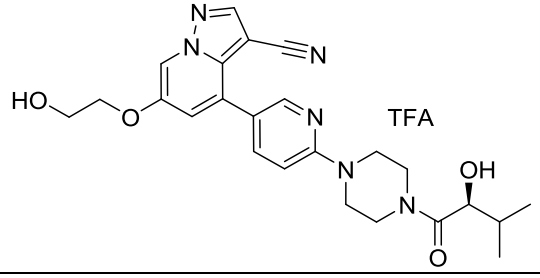
fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001483] Una solución de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P23;** 20 mg, 0,050 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (9,12 mg, 0,0549 mmol), HATU (20,9 mg, 0,0549 mmol) y DIEA (34,9 µl, 0,200 mmol) en DCM (249 µl) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y luego 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 (18 mg, 58 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,38 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,68 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,20 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J=9,0 Hz), 5,20 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,89 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,75-3,46 (m, 7H), 3,41 (s, 5H), 3,21-3,16 (m, 1H).

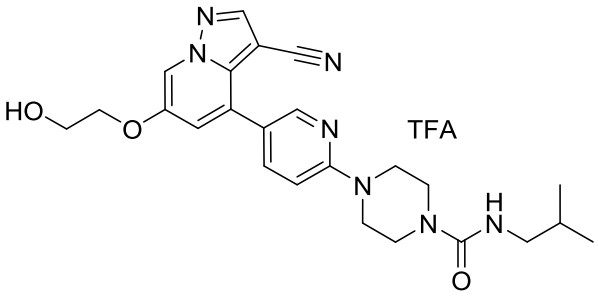
[001484] Los compuestos de la Tabla **F** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 99**, reemplazando ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Cada compuesto se aisló limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. La mayoría de las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal de 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla F

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
100		2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,8 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
101		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,8 (M+H)
102		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,8 (M+H)
103		2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	464,8 (M+H)
104		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	464,9 (M+H)

[001485] **Ejemplo 105**

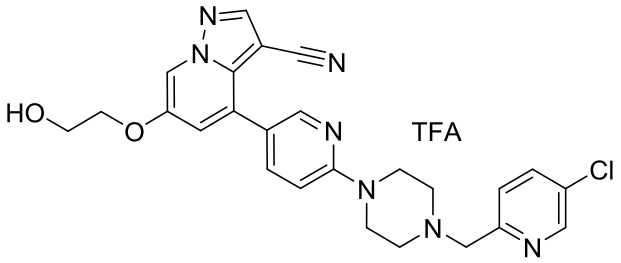


[001486] 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazina-1-carboxamida

[001487] Una solución fría (0 °C) de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-

3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P23;** 11 mg, 0,027 mmol) y DIEA (24,0 µl, 0,137 mmol) en DMA (549 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (5,81 mg, 0,0288 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se agregó isobutilamina (10,0 mg, 0,137 mmol). La mezcla se agitó durante 1 día a 80 °C antes de introducir isobutil amina adicional (10 mg, 0,137 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h más a 80 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y 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 (10 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,9 (M+H).

[001488] **Ejemplo 106**



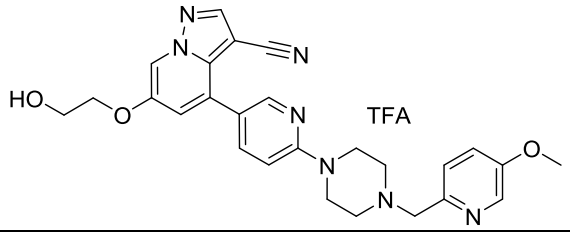
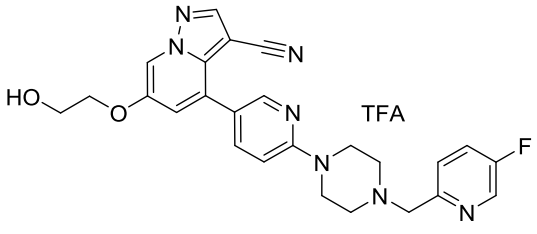
[001489] 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001490] Una solución de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P23;** 11,6 mg, 0,0289 mmol), 5-cloropicolinaldehído (8,19 mg, 0,0579 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (18,4 mg, 0,0868 mmol) en DCE (579 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de micrón 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 2,2,2-trifluoroacetato (16,9 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 490,1 (M+H).

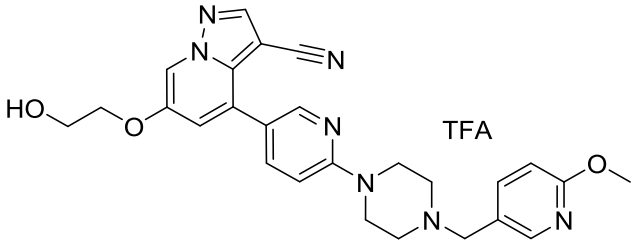
[001491] Los compuestos de la Tabla **G** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 106**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Cada compuesto se aisló limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. La mayoría de las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la

sal de 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla G

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
107		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	486,2 (M+H)
108		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	474,2 (M+H)

[001492] **Ejemplo 109**



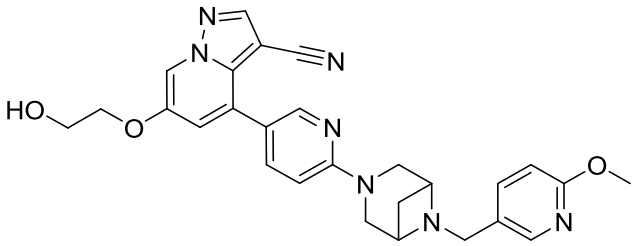
[001493] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001494] Etapa 1: Preparación de 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P24;** 9,5 mg, 0,017 mmol), (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (5,1 mg, 0,022 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (8,9 mg, 0,065 mmol) en DMF (108 µl) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (12 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 600,8 (M+H).

[001495] Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-(4-((6-

metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (12 mg, 0,020 mmol) en THF (2 ml) se trató con TBAF (100 µl, 0,10 mmol), se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó 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 2,2,2-trifluoroacetato (6,8 mg, 57 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,8 (M+H).

[001496] **Ejemplo 110**

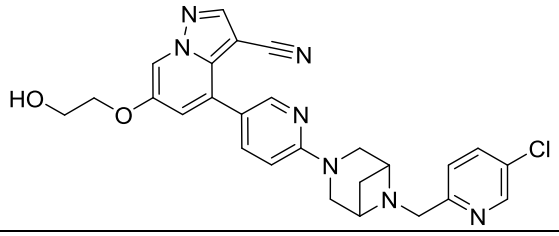
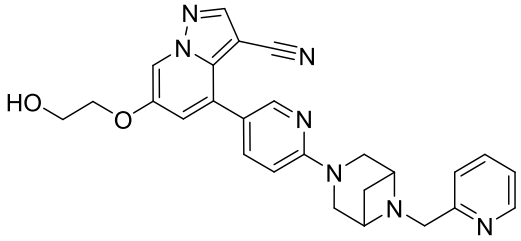


[001497] 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

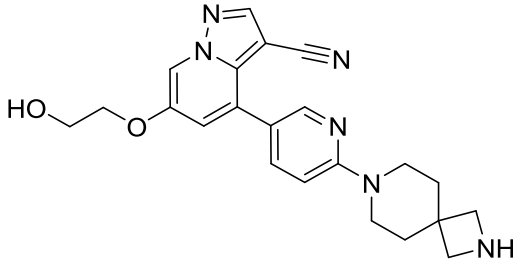
[001498] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P27;** 17 mg, 0,045 mmol) en DCE (226 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (12 mg, 0,090 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (29 mg, 0,14 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,7 mg, 12 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 498,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,65 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,76 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,6 Hz), 4,93 (t, 1H, J=5,5 Hz), 4,11 (t, 2H, J=4,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,69 (br s, 1H), 3,64 (d, 2H, J=5,9 Hz), 3,51 (br d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H, J=8,6 Hz).

[001499] Los compuestos de la Tabla **H** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 110**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Cada compuesto se aisló limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla H

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
111		4-(6-(6-((5-cloropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	502,2 (M+H)
112		6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-(piridin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	468,2 (M+H)

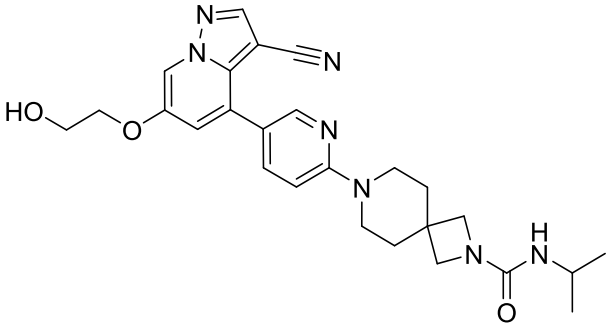
[001500] **Ejemplo 113**



[001501] 4-(6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001502] En un recipiente para microondas, una suspensión de 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P26;** 150 mg, 0,364 mmol) y ter-butil 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato (247 mg, 1,09 mmol) en DMSO (2,5 ml) se sometió a irradiación de microondas a 125 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió en agua y DCM 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 disolvió en DCM (2 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxanos (2 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de [20 % de MeOH con 2 % de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (115 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

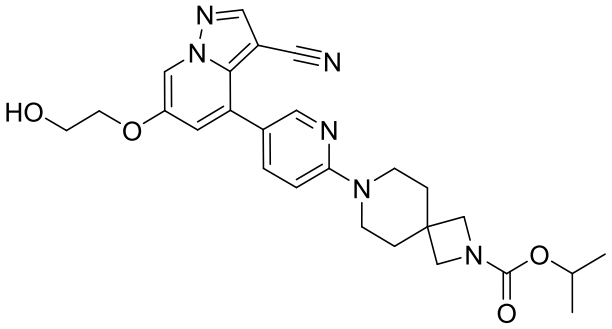
[001503] **Ejemplo 114**



[001504] 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isopropil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamida

[001505] Una solución de 4-(6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 113;** 20 mg, 0,049 mmol) DMSO anhidro (246 µl) se trató secuencialmente con DIEA (26 µl, 0,15 mmol) y 2-isocianatopropano (4,2 mg, 0,049 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente), y luego 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 la sal de TFA del compuesto del título. 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 (9,1 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 490,2 (M+H).

[001506] **Ejemplo 115**

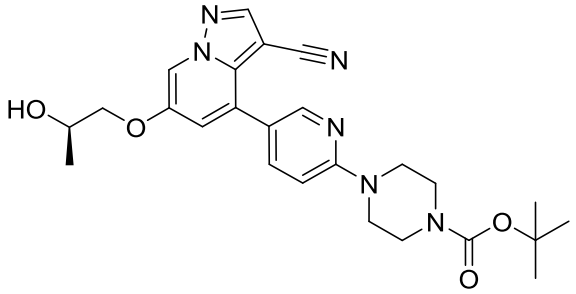


[001507] Isopropil 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato

[001508] Una solución de 4-(6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 113;** 20 mg, 0,049 mmol) en DCM (247 µl) se trató secuencialmente con DIEA (43,2 µl, 0,247 mmol) y carbonocloridato de isopropilo (7,70 µl, 0,0544 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 (0-15 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (6,7 mg, 28 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

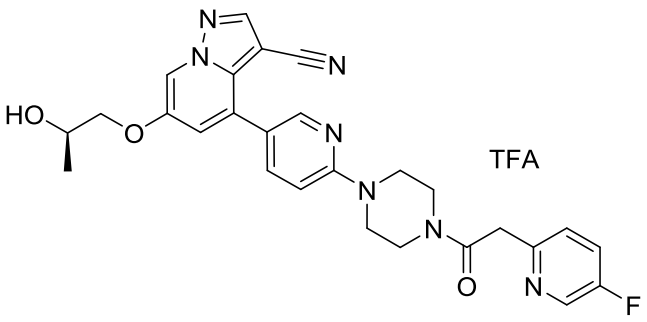
[001509] **Ejemplo 116**



[001510] ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001511] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (5 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2.378 mmol) y (R)-2-metiloxirano (166,6 µl, 2.378 mmol). Después de agitar durante 22 h a 40 °C, la mezcla de reacción se trató con (R)-2-metiloxirano adicional (166,6 µl, 2.378 mmol), y la temperatura de reacción se aumentó hasta 50 °C. Se agregó una alícuota adicional de (R)-2-metiloxirano (166,6 µl, 2.378 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 días a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (121,5 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[001512] **Ejemplo 117**

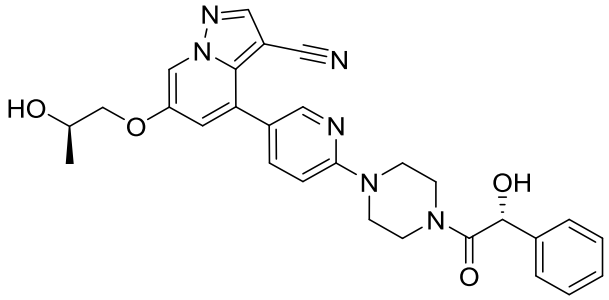


[001513] 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001514] Una solución de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-

il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P28;** 7,2 mg, 0,017 mmol), ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (4,04 mg, 0,0260 mmol) y DIEA (15,2 µl, 0,0868 mmol) en DCM (347 µl) se trató con HATU (7,26 mg, 0,0191 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La formación de un producto diacilado (MS (apci) m/z= 652) requirió el tratamiento de la mezcla con $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2.378 mmol) en MeOH. La mezcla resultante se agitó durante a temperatura ambiente, luego se filtró 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 limpiamente el compuesto del título como la sal de 2,2,2-trifluoroacetato (10 mg, 92 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,8 (M+2).

[001515] **Ejemplo 118**



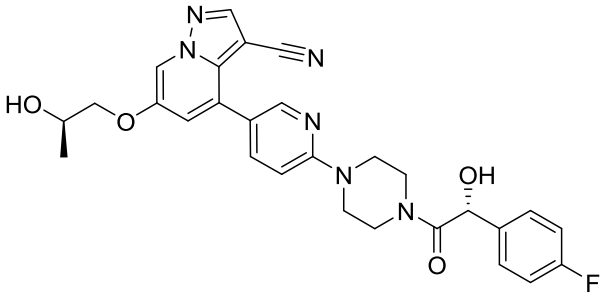
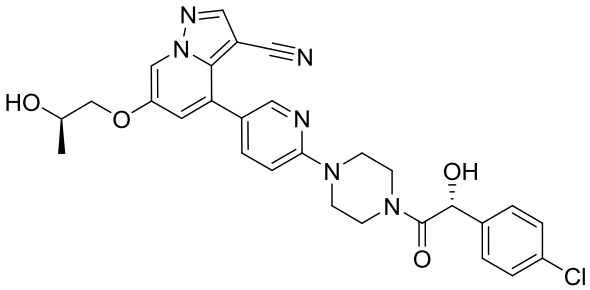
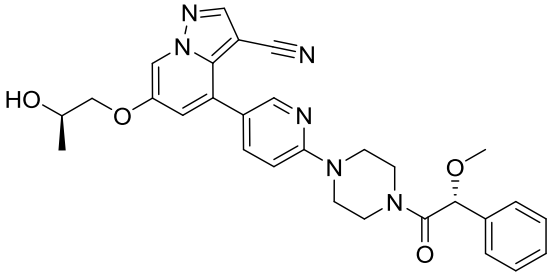
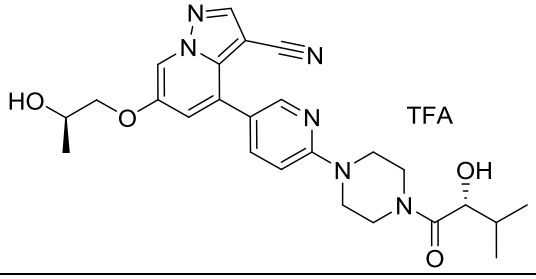
[001516] 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001517] Una solución de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P28;** 100 mg, 0,241 mmol), ácido D-(-)-mandelico (45,8 mg, 0,301 mmol) y DIEA (210 µl, 1,21 mmol) en DCM (1,21 ml) se trató con HATU (110 mg, 0,289 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado 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 una sal de TFA. La sal se disolvió en DCM y MeOH, y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente) para obtener limpiamente el compuesto del título (68 mg, 45 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 512,8 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -) δ: 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 5,25 (s, 1H), 4,38 (br m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,31 (d, 3H, J=6,2 Hz).

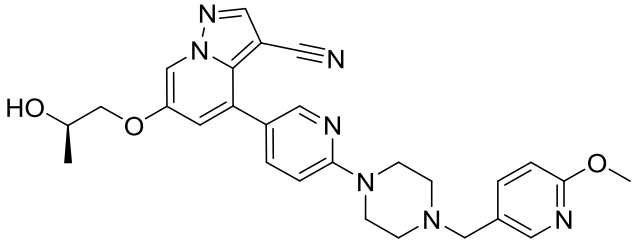
[001518] Los compuestos de la Tabla **I** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 118**, reemplazando ácido D-(-)-

mandélico por el aldehído adecuado, y con el uso de cantidades variadas de HATU (1,1 - 1,25 equivalentes) y DIEA (3,5 - 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. Cada compuesto se aisló limpiamente luego de una única purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Algunas condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal de 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla I

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
119		4-(6-(4-((R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,2 (M+H)
120		4-(6-(4-((R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	547,2 (M+H)
121		6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,2 (M+H)
122		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	478,9 (M+H)

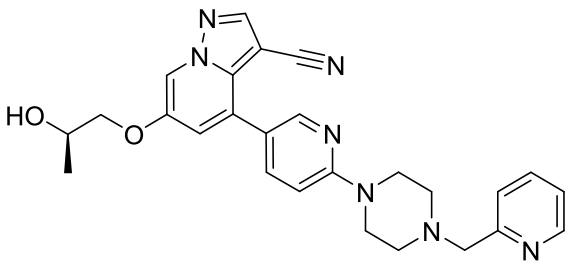
[001519] **Ejemplo 123**



[001520] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001521] Una solución de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P29;** 15 mg, 0,040 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (10,9 mg, 0,0793 mmol) en DCE (396 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (33,6 mg, 0,159 mmol) y se agitó durante 1 día a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de agua/ACN 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 disolvió en MeOH y se sometió a ultrasonido con $K_2CO_{3(s)}$. La suspensión resultante se filtró y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (6,5 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,42 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,3, 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=8,2, 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J=9,0Hz), 6,79 (d, 1H, J=8,6 Hz), 4,15-4,11 (m, 1H),4,00 (dd, 1H, J = 9,0, 5,4 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 9,4, 7,4 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 4H), 1,28 (d, 2H, J=6,3 Hz).

[001522] **Ejemplo 124**

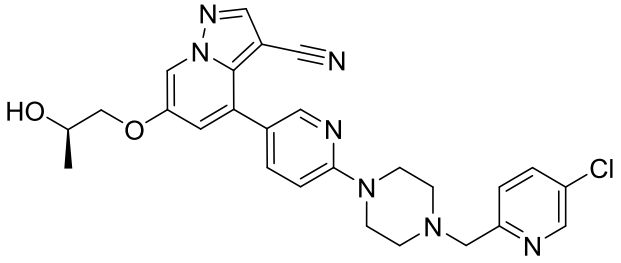


[001523] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001524] Una solución de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-

il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P29;** 15 mg, 0,040 mmol) en DCE (396 µl) y MeOH (5 gotas) se trató con picolinaldehído (7,6µl, 0,079 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (33,6 mg, 0,159 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C, antes de introducir $NaBH(AcO)_3$ adicional (33,6 mg, 0,159 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h más a 50 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (12 mg, 64 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

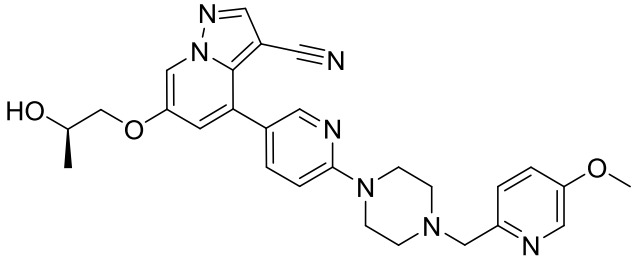
[001525] **Ejemplo 125**



[001526] (R)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001527] Una solución de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P28;** 11 mg, 0,027 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,5 mg, 0,053 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (17 mg, 0,080 mmol) en DCE (530 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, y luego 10 % de MeOH en EtOAc como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (7 mg, 52 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[001528] **Ejemplo 126**

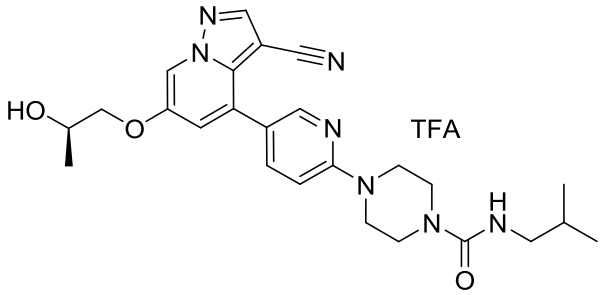


[001529] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001530] El compuesto del título (13 mg, 98 % de rendimiento) se preparó y se

purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 125**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído por 5-metoxipicolinaldehído. MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

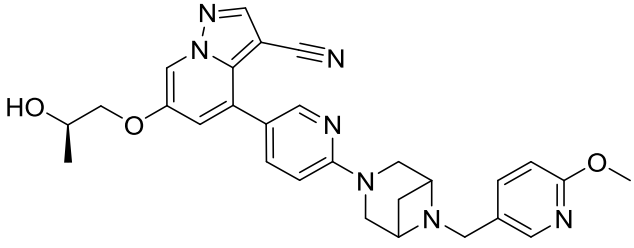
[001531] **Ejemplo 127**



[001532] 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazina-1-carboxamida

[001533] Una solución fría (0 °C) de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P28;** 15 mg, 0,0362 mmol) y DIEA (31,6 µl, 0,181 mmol) en DMA (723 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (8,74 mg, 0,0434 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se agregó isobutilamina (13,2 mg, 0,181 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C antes de agregar isobutil amina adicional (13 mg, 0,181 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se purificó directamente 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 2,2,2-trifluoroacetato (15,6 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,9 (M+H).

[001534] **Ejemplo 128**

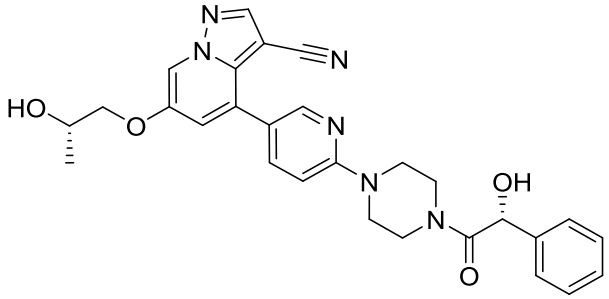


[001535] 6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001536] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P30;** 11,8 mg, 0,0276 mmol) en DCE (396 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,58 mg, 0,0553 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (17,6 mg, 0,0829 mmol).

La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. 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 (7 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

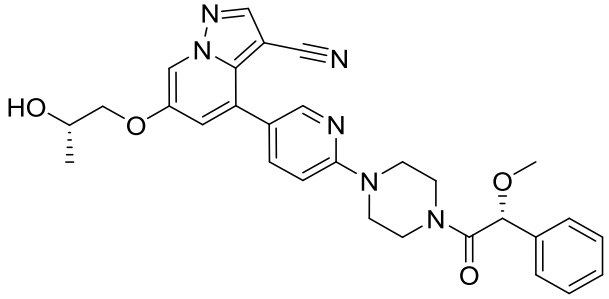
[001537] **Ejemplo 129**



[001538] 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001539] Una solución de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P31;** 13,8 mg, 0,0333 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (5,31 mg, 0,0349 mmol), DIEA (20,3 µl, 0,116 mmol) en DCM (333 µl) se trató con HATU (13,9 mg, 0,0366 mmol), luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna flash equilibrada con hexanos y se eluyó con gradiente de 0-100 % de DCM/hexanos a 0-20 % de MeOH en DCM para obtener limpiamente el compuesto del título (8 mg, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

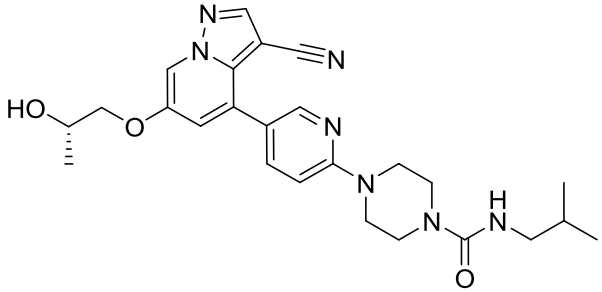
[001540] **Ejemplo 130**



[001541] 6-((S)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001542] El compuesto del título (8 mg, 49 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 129**, reemplazando ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético por ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético. MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

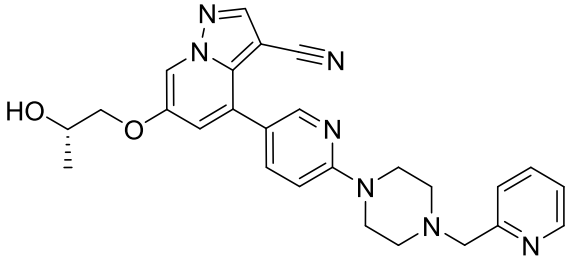
[001543] **Ejemplo 131**



[001544] (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

[001545] Una solución fría (0 °C) de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P31;** 15,6 mg, 0,0376 mmol) y DIEA (32,8 µl, 0,188 mmol) en DMA (752 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,96 mg, 0,0395 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se agregó isobutilamina (13,7 mg, 0,188 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C, y luego se agregó isobutil amina adicional (13,7 mg, 0,188 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (4 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[001546] **Ejemplo 132**

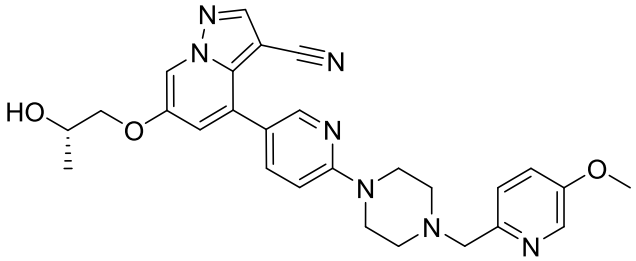


[001547] (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001548] Una solución de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P32;** 20 mg, 0,053 mmol) y picolinaldehído (6,3 µl, 0,066 mmol) en DMF (528,5 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (22,4 mg, 0,106 mmol). Después de agitar durante 1 día a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa, y luego se concentró 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 limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en 4:1 DCM/MeOH (20 ml) y se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (10 ml) para obtener limpiamente el compuesto del título (17 mg, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

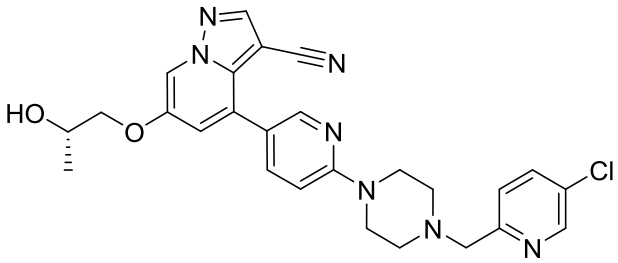
[001549] **Ejemplo 133**



[001550] (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001551] Una solución de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P31;** 11 mg, 0,027 mmol), 5-metoxipicolinaldehído (7,3 mg, 0,053 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (17 mg, 0,080 mmol) en DMF (530 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, y luego 10 % de MeOH/EtOAc como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (13 mg, 98 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

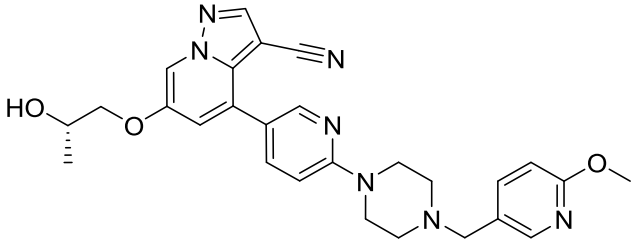
[001552] **Ejemplo 134**



[001553] (S)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001554] El compuesto del título (8 mg, 60 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 133**, reemplazando 5-metoxipicolinaldehído por 5-cloropicolinaldehído. MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

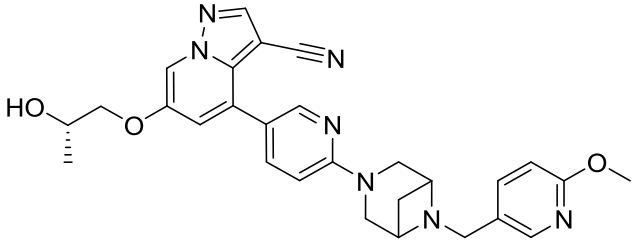
[001555] **Ejemplo 135**



[001556] (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001557] Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P24;** 10 mg, 0,018 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (16 mg, 0,11 mmol) en DMF (227 µl) se trató con y (S)-2-metiloxirano (13 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 50 °C. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna flash equilibrada con hexanos y se eluyó con 0-100 % de DCM/hexanos, luego 0-20 % de MeOH en DCM para obtener limpiamente el compuesto del título (5,5 mg, 49 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,8 (M+H).

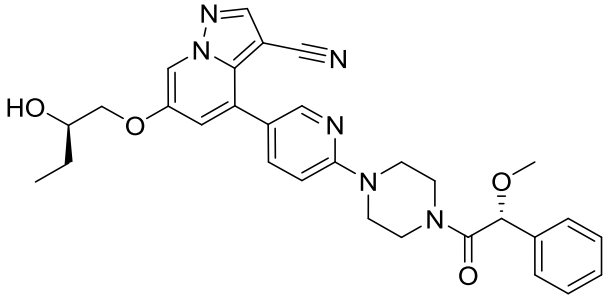
[001558] **Ejemplo 136**



[001559] 6-((S)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001560] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P33;** 13,1 mg, 0,0261 mmol) en DCE (130 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,15 mg, 0,0522 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (16,6 mg, 0,0782 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. 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 (7 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

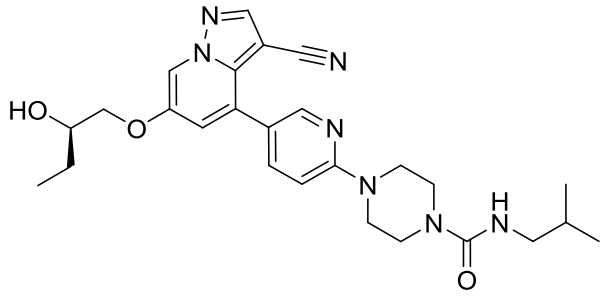
[001561] **Ejemplo 137**



[001562] 6-((R)-2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001563] Una solución de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P34;** 11,4 mg, 0,0266 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (4,64 mg, 0,0279 mmol) y DIEA (16,2 µl, 0,0930 mmol) en DCM (266 µl, 0,0266 mmol) se trató con HATU (11,1 mg, 0,0292 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna flash equilibrada con hexanos y se eluyó con 0-100 % de DCM/hexanos y luego 0-20 % de MeOH en DCM para obtener limpiamente el compuesto del título (5,6 mg, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

[001564] **Ejemplo 138**

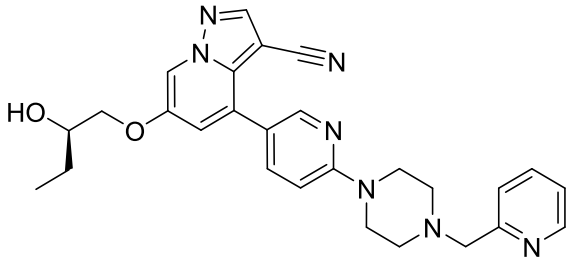


[001565] (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

[001566] Una solución fría (0 °C) de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P34;** 15,3 mg, 0,0357 mmol) y DIEA (31,2 µl, 0,178 mmol) en DMA (713 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,55 mg, 0,0375 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se agregó isobutilamina (13,0 mg, 0,178 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C, y luego se agregó isobutil amina adicional (13 mg, 0,178 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C, luego se diluyó con MeOH y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 %

de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de DCM/MeOH/1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (2,02 mg, 11 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 492,2 (M+H).

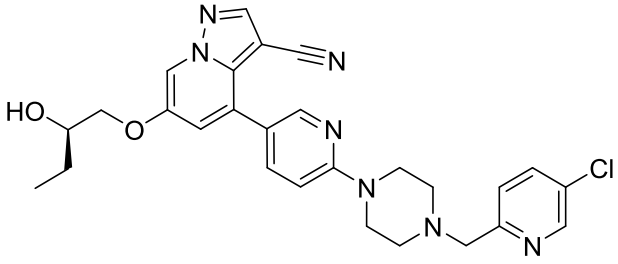
[001567] **Ejemplo 139**



[001568] (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001569] Una solución de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P35;** 15,3 mg, 0,0357 mmol) y picolinaldehído (3,38 µl, 0,0382 mmol) en DCE (764 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (8,1 mg, 0,0382 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (4 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,9 (M+H).

[001570] **Ejemplo 140**

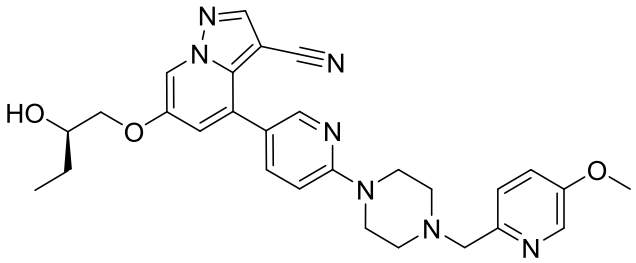


[001571] (R)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001572] Una solución de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P34;** 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,3 mg, 0,051 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (16 mg, 0,077 mmol) en DCE (513 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, y luego 10 % de MeOH/EtOAc como los eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (7

mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

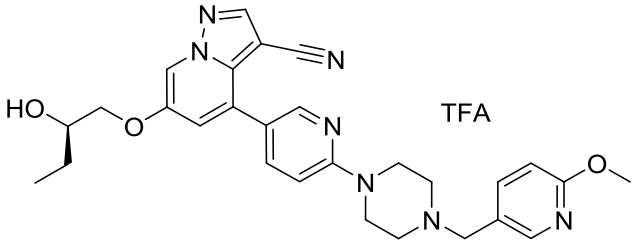
[001573] **Ejemplo 141**



[001574] (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001575] El compuesto del título (8 mg, 61 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 140**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído por 5-metoxipicolinaldehído. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

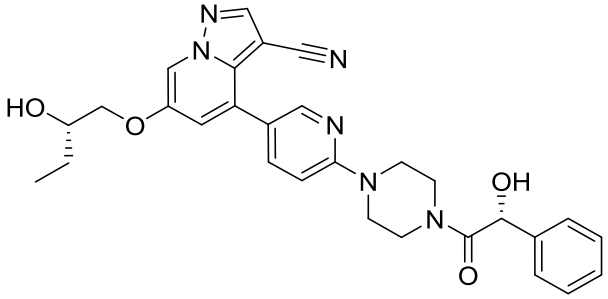
[001576] **Ejemplo 142**



[001577] 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001578] Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P24;** 10 mg, 0,018 mmol), (R)-(+)-1,2-epoxibutano (1,63 mg, 0,0227 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (9,39 mg, 0,0680 mmol) en DMF (113 µl) se agitó durante 1 día a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de 2,2,2-trifluoroacetato (14 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,8 (M+H).

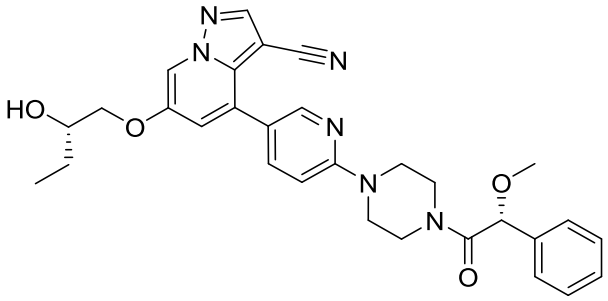
[001579] **Ejemplo 143**



[001580] 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001581] Una solución de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P36;** 17,2 mg, 0,0401 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (6,41 mg, 0,0421 mmol), DIEA (24,5 µl, 0,140 mmol) en DCM (401 µl) se trató con HATU (16,8 mg, 0,0441 mmol), y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna flash equilibrada con hexanos y se eluyó con un gradiente de 0-100 % de DCM/hexanos, y luego 0-20 % de MeOH en DCM para obtener limpiamente el compuesto del título (7,5 mg, 3369 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

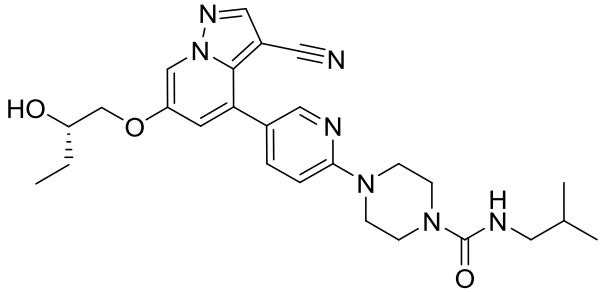
[001582] **Ejemplo 144**



[001583] 6-((S)-2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001584] El compuesto del título (8 mg, 30 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 143**, reemplazando ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético por ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético. MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

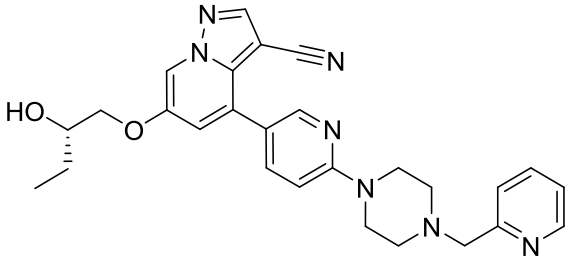
[001585] **Ejemplo 145**



[001586] (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

[001587] Una solución fría (0 °C) de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P36;** 23 mg, 0,0536 mmol) y DIEA (46,8 µl, 0,127 mmol) en DMA (1.072 ml) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (11,3 mg, 0,0563 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se agregó isobutilamina (19,6 mg, 0,268 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C, y luego se agregó isobutil amina adicional (11 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h más a 80 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN y agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (3 mg, 11 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

[001588] **Ejemplo 146**

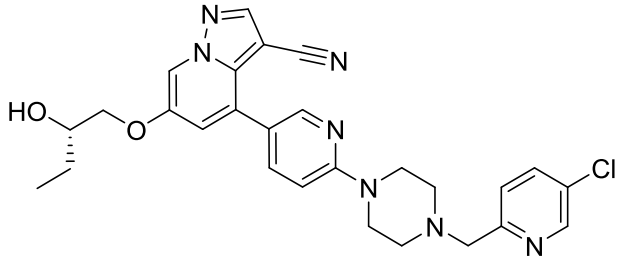


[001589] (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001590] Una solución agitada de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P37;** 14 mg, 0,0357 mmol) y picolinaldehído (3,79 µl, 0,0428 mmol) en DCE (713,5 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (22,7 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a

temperatura ambiente, y luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (5,4 mg, 31 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,8 (M+H).

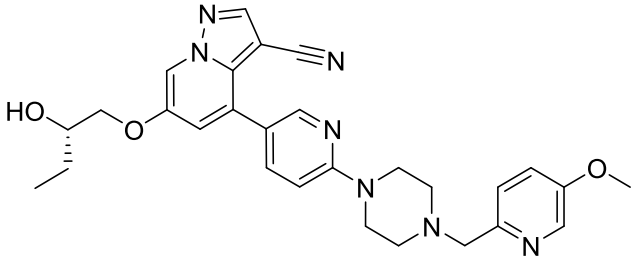
[001591] **Ejemplo 147**



[001592] (S)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001593] Una solución de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P36;** 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,3 mg, 0,051 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (16 mg, 0,077 mmol) en DCE (513 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, y luego 10 % de MeOH/EtOAc como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (9 mg, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

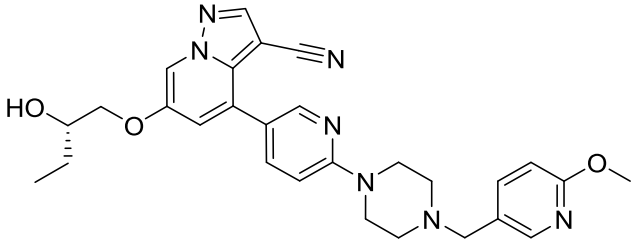
[001594] **Ejemplo 148**



[001595] (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001596] El compuesto del título (6,5 mg, 49 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 147**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído por 5-metoxipicolinaldehído. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

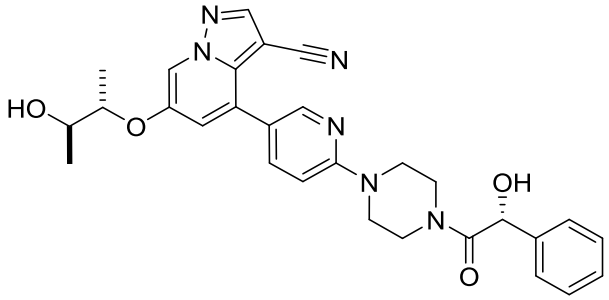
[001597] **Ejemplo 149**



[001598] (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001599] Una solución de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P37;** 11 mg, 0,026 mmol) en DCE (513 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (5,87 mg, 0,0428 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (22,7 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (8,3 mg, 45 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,8 (M+H).

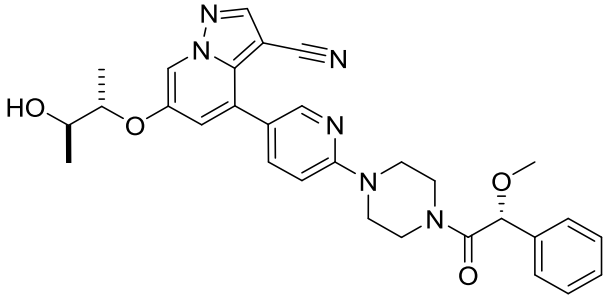
[001600] **Ejemplo 150**



[001601] 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001602] Una solución de 6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P38;** 25 mg, 0,0583 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (9,31 mg, 0,0612 mmol) y DIEA (35,6 µl, 0,204 mmol) en DCM (583 µl) se trató con HATU (24,4 mg, 0,0641 mmol), y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener claramente el compuesto del título (2 mg, 7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

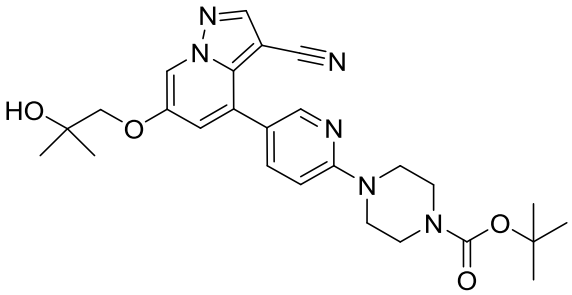
[001603] **Ejemplo 151**



[001604] 6-(((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001605] El compuesto del título (3 mg, 10 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150**, reemplazando ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético por ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético. MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

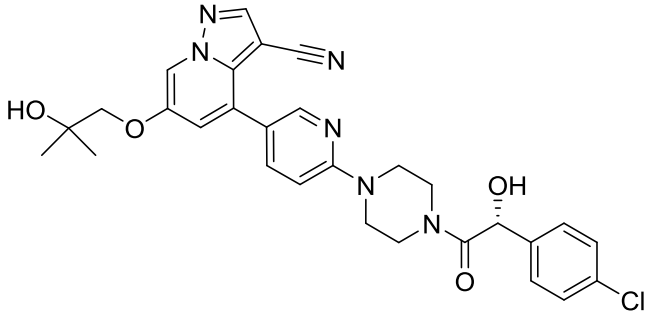
[001606] **Ejemplo 152**



[001607] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001608] Una suspensión de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (5 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (171 mg, 2,38 mmol). Después de agitar durante la noche a 40 °C, la mezcla de reacción se trató con 2,2-dimetiloxirano adicional (171 mg, 2,38 mmol), y la temperatura de reacción se aumentó a una temperatura hasta 50 °C. La mezcla se agitó durante 24 h a 50 °C, y luego se agregó otra alícuota de 2,2-dimetiloxirano (171 mg, 2,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 días a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (89,6 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

[001609] **Ejemplo 153**

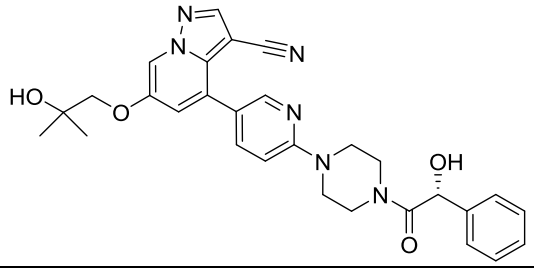
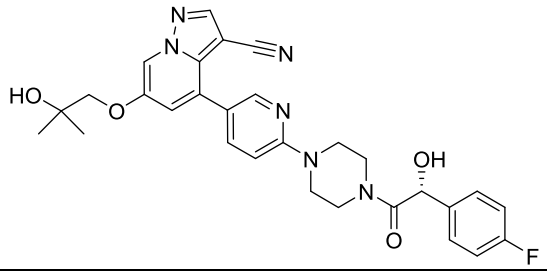
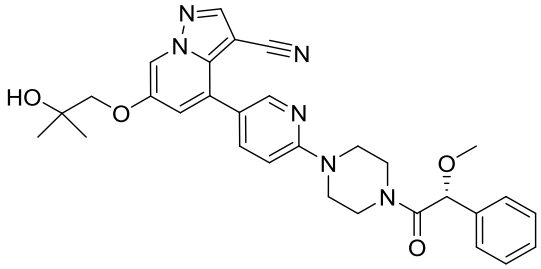


[001610] (R)-4-(6-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

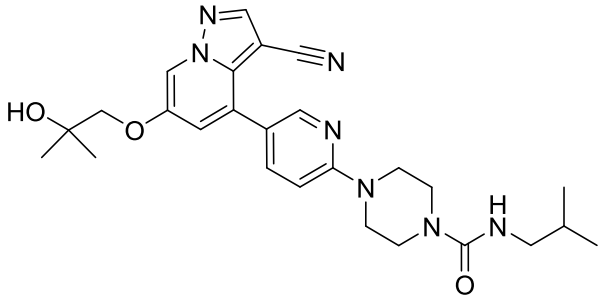
[001611] Se agregaron secuencialmente 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P39;** 30 mg, 0,0699 mmol), ácido (R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacético (13,1 mg, 0,0699 mmol), DIEA (61,1 µl, 0,350 mmol) y HATU (33,2 mg, 0,0874 mmol) a DCM (0,7 ml). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, y luego 10 % de MeOH/EtOAc como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (28 mg, 71 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

[001612] Los compuestos de la Tabla **J** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 153**, reemplazando ácido (R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacético por el ácido carboxílico adecuado, y con el uso de cantidades variadas de HATU (1,1 - 1,25 equivalentes) y DIEA (1 - 3,5 equivalentes). Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla J

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
154		(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,2 (M+H)
155		(R)-4-(6-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	545,3 (M+H)
156		(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	541,2 (M+H)

[001613] **Ejemplo 157**

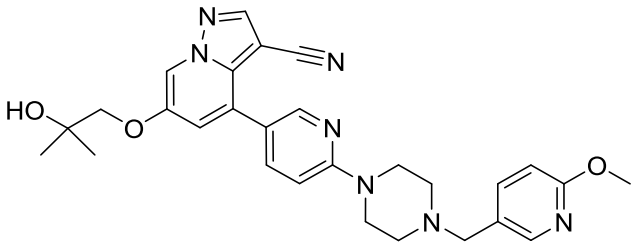


[001614] 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

[001615] Una solución fría (0 °C) de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P39;** 15 mg, 0,035 mmol) y DIEA (30,5 µl, 0,175 mmol) en DMA (699 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,40 mg, 0,0367 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se agregó isobutilamina (7,40 mg, 0,0367 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C, y luego se agregó isobutil amina adicional (8 mg, 0,04 mmol).

La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN y agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), y luego mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (5,6 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

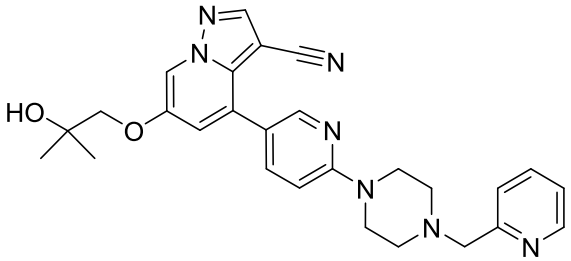
[001616] **Ejemplo 158**



[001617] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001618] Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P40;** 15 mg, 0,038 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (10,5 mg, 0,0764 mmol) en DCE (382 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (32,4 mg, 0,153 mmol) y se agitó durante 1 día a 50 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente). El aislado se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/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 disolvió en MeOH y se sometió a ultrasonido con $K_2CO_{3(s)}$. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (6,9 mg, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,3 (M+H).

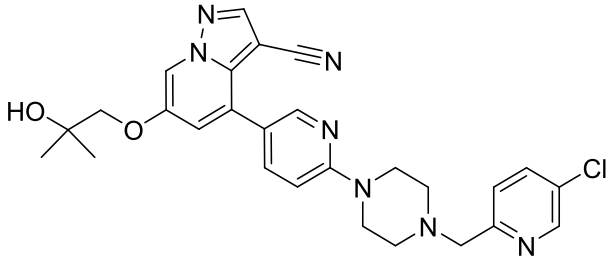
[001619] **Ejemplo 159**



[001620] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001621] Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P40;** 20 mg, 0,051 mmol) y picolinaldehído (6,1 µl, 0,064 mmol) en DMF (510 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (21,6 mg, 0,102 mmol) y se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título con la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en 4:1 DCM/MeOH (10 ml tratado con $K_2CO_{3(s)}$ en un baño de ultrasonido. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (11 mg, 45 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

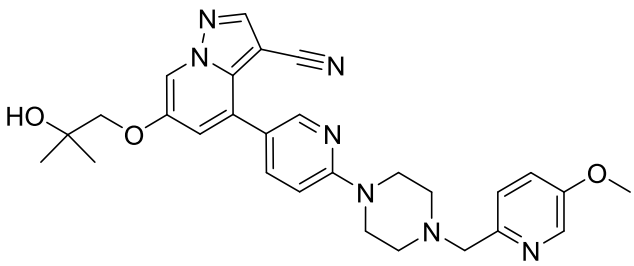
[001622] **Ejemplo 160**



[001623] 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001624] Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P39;** 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,3 mg, 0,051 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (16 mg, 0,077 mmol), en DCE (513 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (que se eluyó con un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, y luego 10 % de MeOH/EtOAc) para obtener limpiamente el compuesto del título (7 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

[001625] **Ejemplo 161**

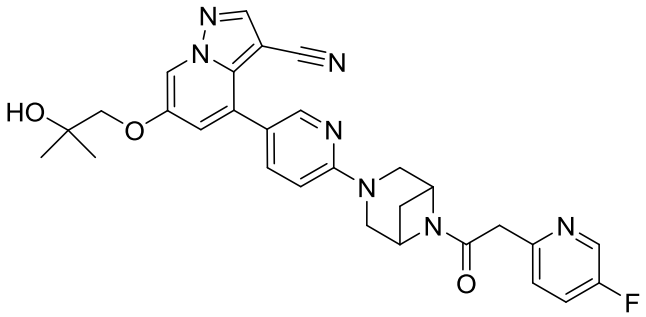


[001626] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-

1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001627] El compuesto del título (8,89 mg, 68 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 160**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído por 5-metoxipicolinaldehído. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

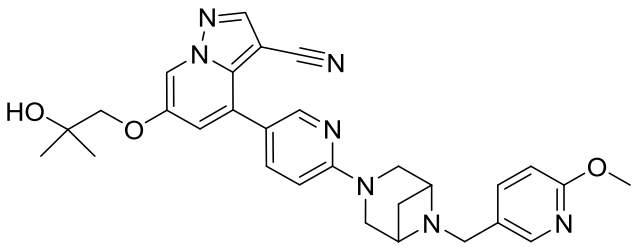
[001628] **Ejemplo 162**



[001629] 4-(6-(6-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001630] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P44;** 25 mg, 0,0618 mmol) en DCM (1,24 ml) se trató secuencialmente con ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (11,5 mg, 0,0742 mmol), HATU (28,2 mg, 0,0742 mmol) y DIEA (43,1 µl, 0,247 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de DCM en hexanos, y luego 0-60 % de [78 % de DCM/20 % de MeOH/2 % de NH_4OH] en DCM como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,94 mg, 9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

[001631] **Ejemplo 163**



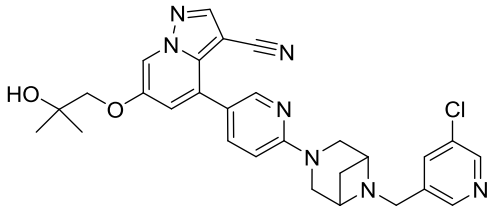
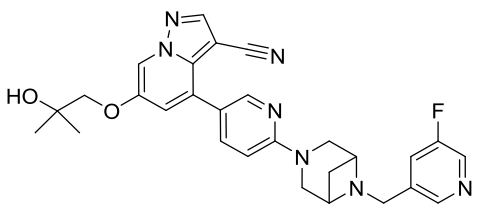
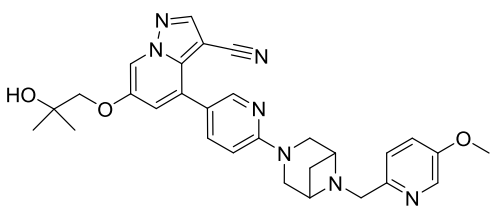
[001632] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

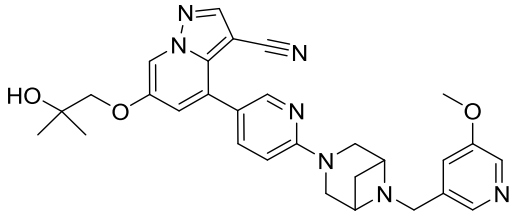
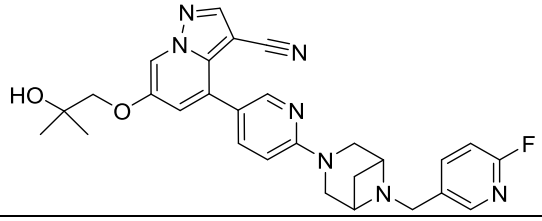
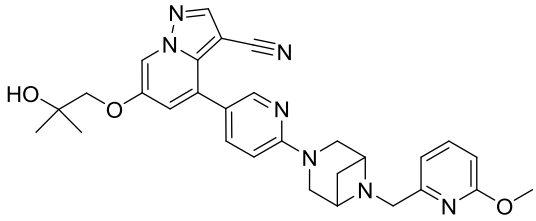
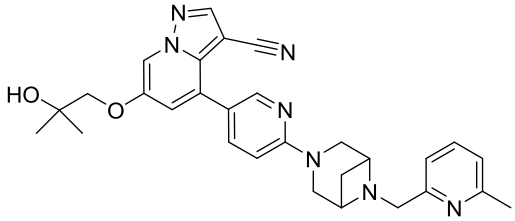
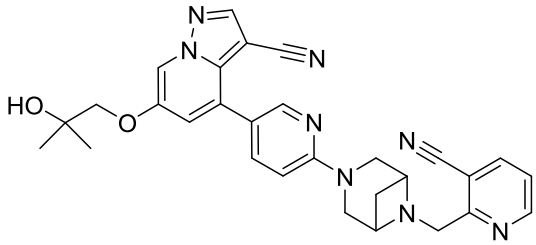
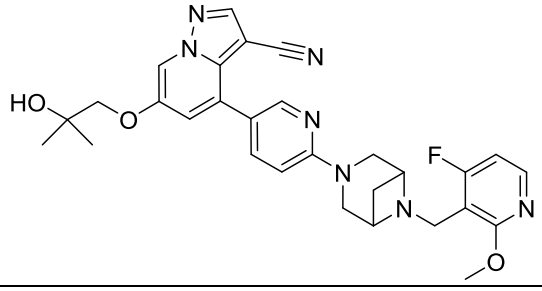
[001633] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario**

P43; 12,2 mg, 0,0277 mmol) en DCE (513 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,59 mg, 0,0553 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (17,6 mg, 0,0830 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla 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 (13,59 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,64 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,64 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,2 Hz), 4,67 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (d, 2H, J=12,5 Hz), 3,64 (d, 2H, J=5,9Hz), 3,51 (br d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,20 (s, 6H).

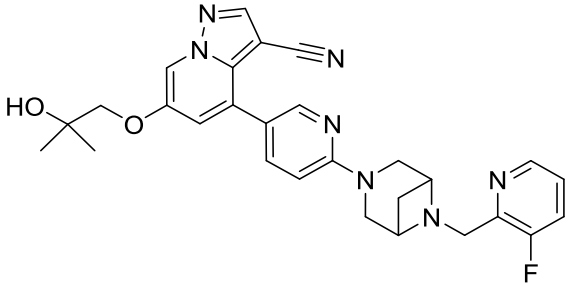
[001634] Los compuestos de la Tabla **K** se prepararon con el un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 163**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por el aldehído adecuado (1 o 2 equivalentes). Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, 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 K

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
164		4-(6-(6-((5-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	530,2 (M+H)
165		4-(6-(6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	514,2 (M+H)
166		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
167		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)
168		4-(6-(6-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	514,25 (M+H)
169		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)
170		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
171		4-(6-(6-((3-cianopiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	521,2 (M+H)
172		4-(6-(6-((4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	544,2 (M+H)

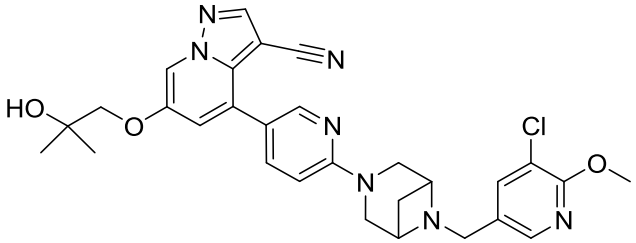
[001635] **Ejemplo 173**



[001636] 4-(6-(6-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001637] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43;** 25,3 mg, 0,0530 mmol), en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con 3-fluoro-2-formilpiridina (19,9 mg, 0,159 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (33,7 mg, 0,159 mmol) y AcOH (2 gotas). Después de agitar durante 60 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo crudo 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 limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se dividió en 4:1 DCM iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ 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 (18,2 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

[001638] **Ejemplo 174**



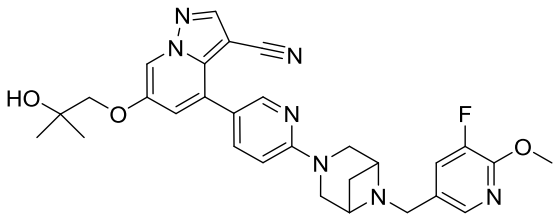
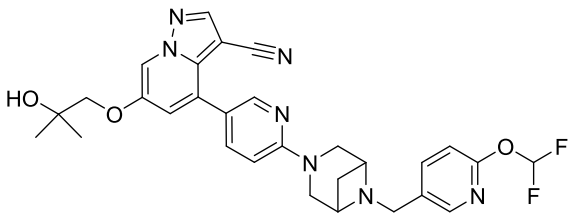
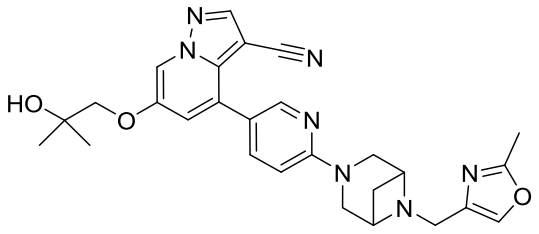
[001639] 4-(6-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001640] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43;** 30 mg, 0,063 mmol), en DCM (1 ml) se trató con DIEA (27 µl, 0,16 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató secuencialmente con 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (11 mg, 0,063 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (27 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con 10 % de $Na_2CO_{3(ac)}$.

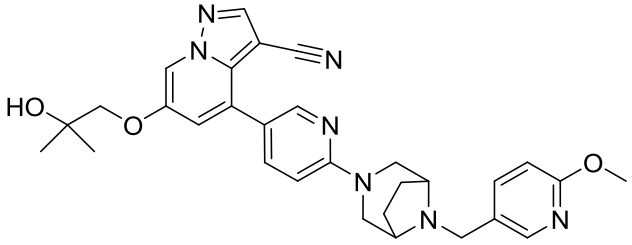
Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10 % de MeOH/ DCM con 1 % de NH_4OH como el eluyente) para obtener limpiamente el compuesto del título (22 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 560,3 (M+H).

[001641] Los compuestos de la Tabla **L** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 174**, reemplazando 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído por el aldehído 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. (*) indica que la preparación acuosa se omitió, y que se usó purificación cromatográfica directa de la mezcla de reacción solubilizada para aislar el compuesto del título.

Tabla L

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
175		4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	544,2 (M+H)
176		4-(6-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	562,2 (M+H)
177		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metiloxazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)

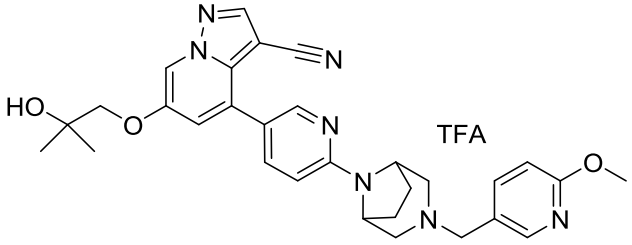
[001642] **Ejemplo 178**



[001643] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(8-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001644] Una mezcla de 4-(6-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P45;** 24 mg, 0,053 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (36,17 mg, 0,2638 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (55,9 mg, 0,264 mmol) en DCE (264 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en DCM y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, 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 (0-20 % de DCM/ MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (19,76 mg, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

[001645] **Ejemplo 179**



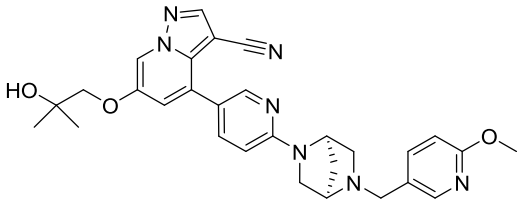
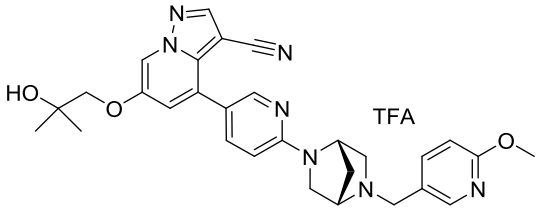
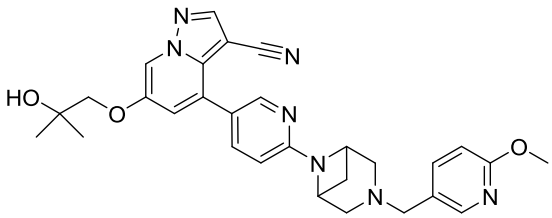
[001646] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001647] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 20 mg, 0,0613 mmol), 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano clorhidrato (**Intermediario R7;** 49,6 mg, 0,184 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (42,4 mg, 0,306 mmol) en DMSO (613 µl) se agitó a 80 °C hasta que se completó (según se determinó mediante LCMS). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se filtró. 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

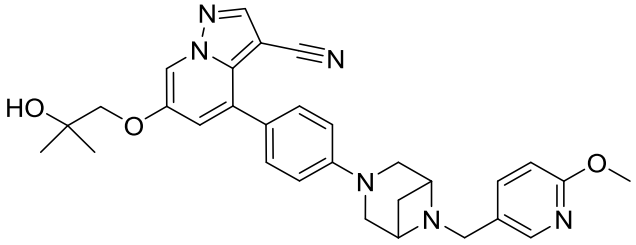
compuesto del título como la sal de 2,2,2-trifluoroacetato (28,14 mg, 85 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

[001648] Los compuestos de la Tabla **M** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 179**, reemplazando 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano clorhidrato (**Intermediario R7**) con el intermediario de piperazina bicíclica adecuado (**Intermediario R5, R6 o R12**), y (*) indica que se usaron 15 equivalentes de $K_2CO_{3(s)}$. 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. Algunas condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal de 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla M

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
180		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,3 (M+H)
181		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)
182		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)

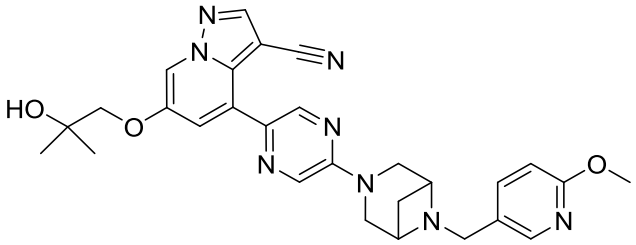
[001649] **Ejemplo 183**



[001650] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001651] Una mezcla de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P49;** 63 mg, 0,16 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (27,8 mg, 0,20 mmol) y AcOH (1,8 µl, 0,031 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de agregar $NaBH(AcO)_3$ (49,6 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (20 % de acetona en DCM con 0,05 % de NH_4OH como el eluyente) para obtener limpiamente el compuesto del título (27 mg, 31 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H).

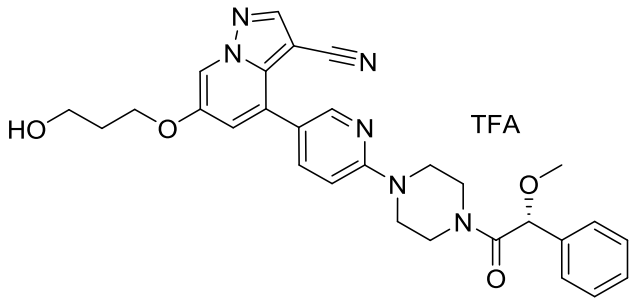
[001652] **Ejemplo 184**



[001653] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001654] El compuesto del título (24 mg, 47 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 183**, reemplazando 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P49**) por 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P50**). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

[001655] **Ejemplo 185**

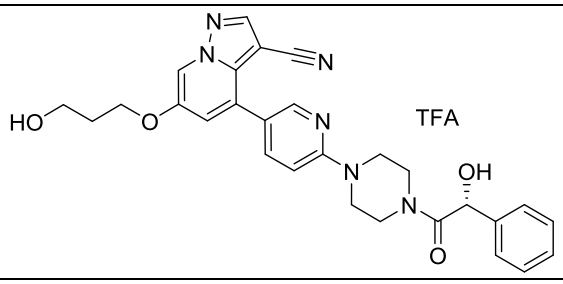


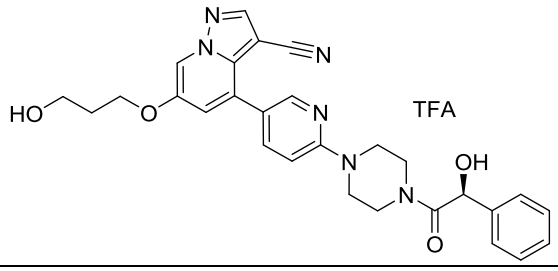
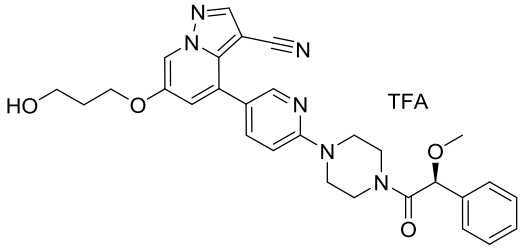
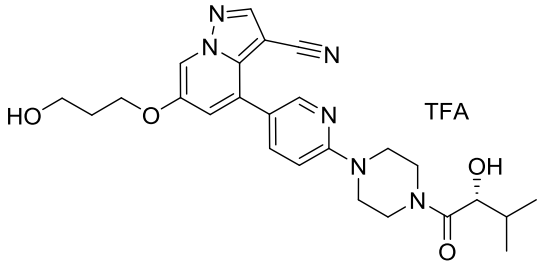
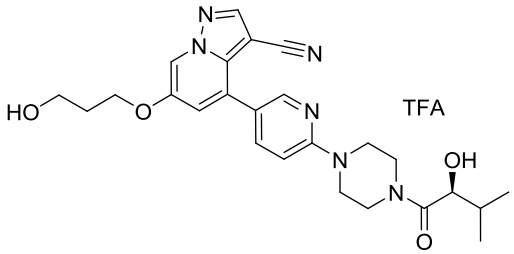
[001656] 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001657] Una solución de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P51;** 21 mg, 0,051 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (10,1 mg, 0,061 mmol), HATU (23,1 mg, 0,061 mmol) y DIEA (26,2 µl, 0,20 mmol) se suspendieron en DCM (253 µl). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (22,2 mg, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,8 (M+H).

[001658] Los compuestos de la Tabla **Q** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 185**, reemplazando ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético 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.

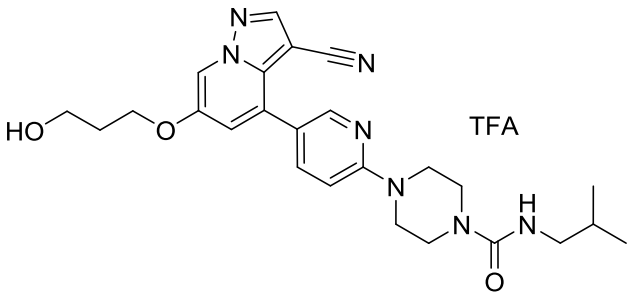
Tabla Q

Ej. N.°	**Estructura**	**Nombre químico**	**MS (apci) m/z**
186		2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,8 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
187		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,8 (M+H)
188		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,8 (M+H)
189		2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	478,9 (M+H)
190		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	478,9 (M+H)

*****1,1 equivalentes de HATU y 1,1 equivalentes ácido D-(-)-mandélico se usaron en este ejemplo

[001659] Ejemplo 191

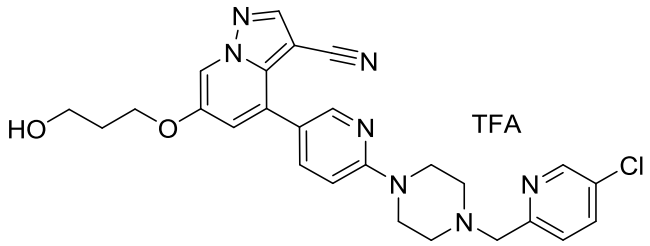


[001660] 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

[001661] Una solución fría (0 °C) de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-

il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P51;** 14 mg, 0,0337 mmol) y DIEA (29,5 µl, 0,169 mmol) en DMA (675 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,14 mg, 0,0354 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se agregó isobutilamina (12,3 mg, 0,169 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C antes de agregar isobutil amina adicional (12 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se purificó directamente mediante fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (12,8 mg, 64 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,9 (M+H).

[001662] **Ejemplo 192**

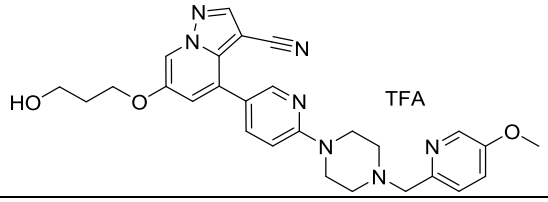
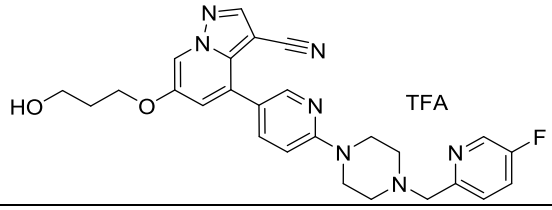


[001663] 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

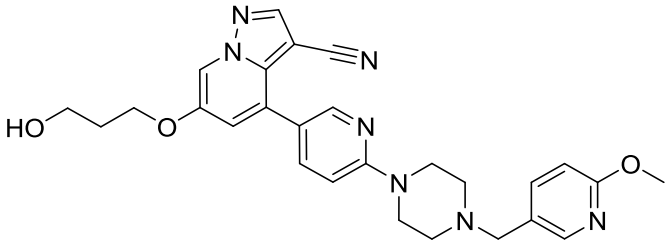
[001664] Una mezcla de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P51;** 12,1 mg, 0,0292 mmol), 5-cloropicolinaldehído (8,26 mg, 0,0583 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (18,5 mg, 0,0875 mmol) en DCE (583 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (17,1 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[001665] Los compuestos de la Tabla **R** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 192**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído por el aldehído 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 R

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
193		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
194		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	488,2 (M+H)

[001666] **Ejemplo 195**



[001667] 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

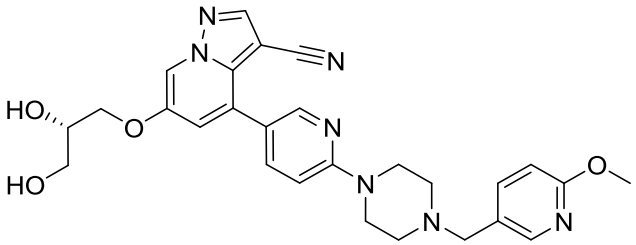
[001668] Etapa 1: Preparación de 6-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P24:** 28 mg, 0,0634 mmol), (3-bromopropoxi)(ter-butil)dimetilsilano (14,5 µl, 0,0793 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (26,3 mg, 0,190 mmol) en DMF (317 µl) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó 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). MS (apci) m/z = 614,9 (M+H).

[001669] Etapa 2: Preparación de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 6-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (35 mg, 0,0570 mmol) en THF (1,14 ml) se trató con TBAF (114 µl, 0,114 mmol), se agitó durante 1d a 60 °C. La mezcla

resultante se purificó directamente primero mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), luego mediante cromatografía en sílice (0-20 % de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (8,8 mg, 31 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,8 (M+H).

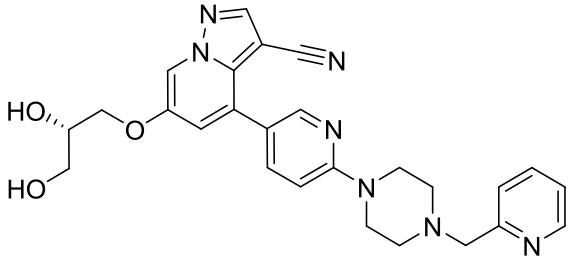
[001670] **Ejemplo 196**



[001671] (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001672] Una mezcla de (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P52;** 20 mg, 0,0507 mmol) en DCE (507 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (6,95 mg, 0,0507 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (32,2 mg, 0,152 mmol) y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-20 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (11,4 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

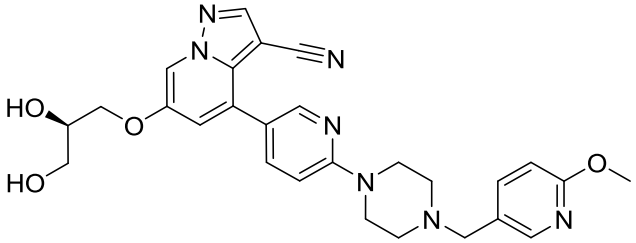
[001673] **Ejemplo 197**



[001674] (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001675] El compuesto del título (1,2 mg, 5 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 196**, reemplazando 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído por picolinaldehído (2 equivalentes). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

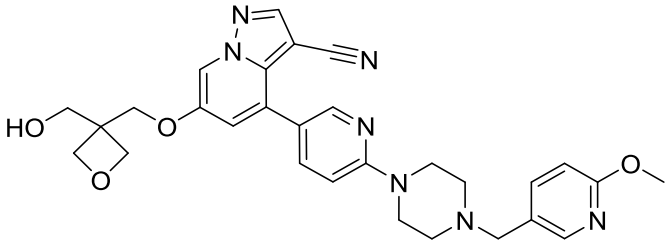
[001676] **Ejemplo 198**



[001677] (R)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001678] El compuesto del título (5,1 mg, 30 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 196**, reemplazando (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P52**) por (R)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P53**), y con el uso de 2 equivalentes de 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído. MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

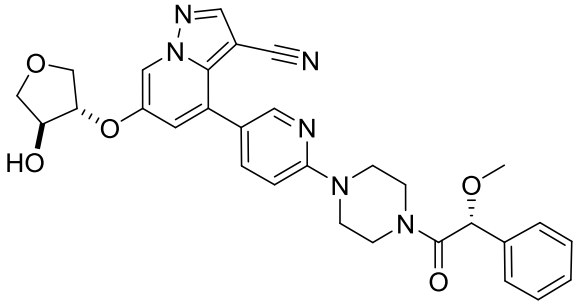
[001679] **Ejemplo 199**



[001680] 6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001681] Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P24:** 39 mg, 0,088 mmol), [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol (48,0 mg, 0,265 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (61,0 mg, 0,442 mmol) en DMF (883 µl) se agitó durante 1 hora a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente escalonado de 0-100 % de EtOAc en hexanos, y luego EtOAc con 10 % de MeOH como eluyentes) para obtener limpiamente el compuesto del título (21 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

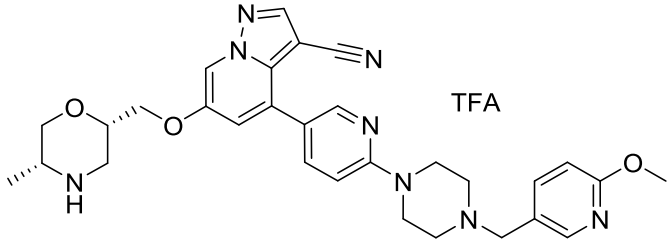
[001682] **Ejemplo 200**



[001683] 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001684] Una solución de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P54;** 19 mg, 0,043 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (7,49 mg, 0,0450 mmol) y DIEA (26,2 µl, 0,150 mmol) en DCM (429 µl) se trató con HATU (17,9 mg, 0,0472 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), y luego mediante cromatografía en sílice (0-20 % de DCM/MeOH/NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (3 mg, 13 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

[001685] **Ejemplo 201**



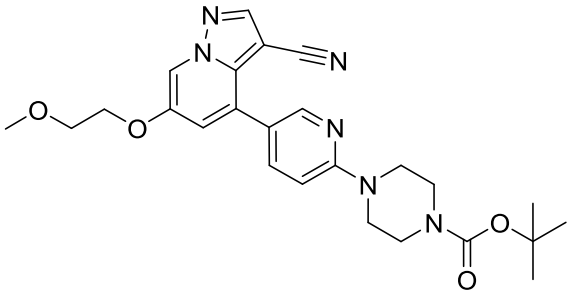
[001686] 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2S,5R)-5-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001687] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2S,5R)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato. Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P24;** 15 mg, 0,0340 mmol), ter-butil (2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato (12,6 mg, 0,0408 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (4,70 mg, 0,0340 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna flash equilibrada con hexanos y se eluyó con 0-100 % de DCM/hexanos, luego 0-20 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (8 mg, 36 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 656,2 (M+H).

[001688] Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2S,5R)-5-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (2S,5R)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato (0,012 mmol) en DCM (611 µl) se trató con TFA (47 µl, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, y 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 como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como sal de 2,2,2-trifluoroacetato (3,3 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 554,8 (M+H).

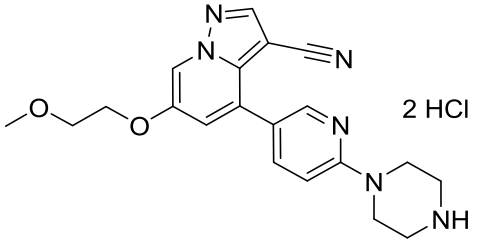
[001689] **Ejemplo 202**



[001690] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001691] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 400 mg, 0,951 mmol) en DMF (8 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (4,70 mg, 0,0340 mmol) y una solución de 1-bromo-2-metoxietano (264 mg, 1,90 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 19 h a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (345 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

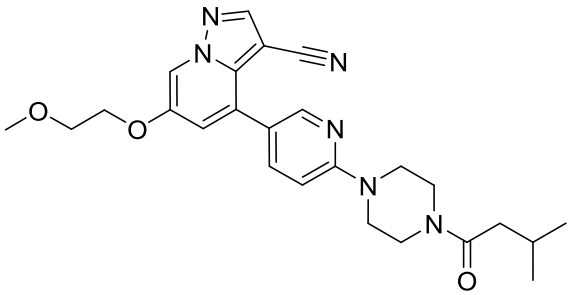
[001692] **Ejemplo 203**



[001693] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo dihidrochloride

[001694] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 202**; 343 mg, 0,717 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y MeOH, y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de diclorhidrato (322 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

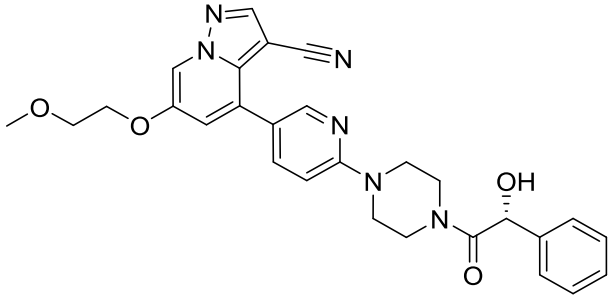
[001695] **Ejemplo 204**



[001696] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001697] Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P55;** 20,1 mg, 0,0531 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con DIEA (37,0 µl, 0,212 mmol) y cloruro de isovalerilo (7,77 µl, 0,0637 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó 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 dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ 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 (22,0 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

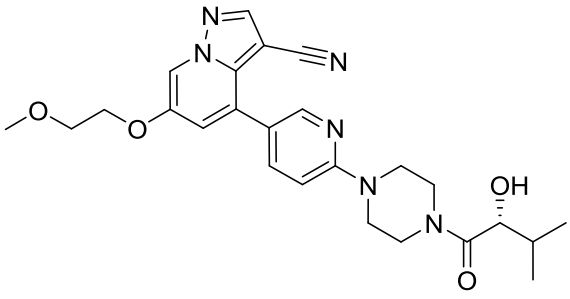
[001698] **Ejemplo 205**



[001699] (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001700] Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P54;** 20,8 mg, 0,0550 mmol) en DCM (429 µl) se trató secuencialmente con ácido D-(-)-mandélico (10 mg, 0,0660 mmol), HATU (25,1 mg, 0,0660 mmol) y DIEA (38,3 µl, 0,220 mmol). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró 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 dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ 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 (18,6 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,69-8,68 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,76 (dd, 1H), 7,41-7,27 (m, 6H), 6,92-6,90 (d, 1H), 5,74-5,72 (d, 1H), 5,48-5,46 (d, 1H), 4,42-4,22 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,65-3,20 (m, 11H).

[001701] **Ejemplo 206**

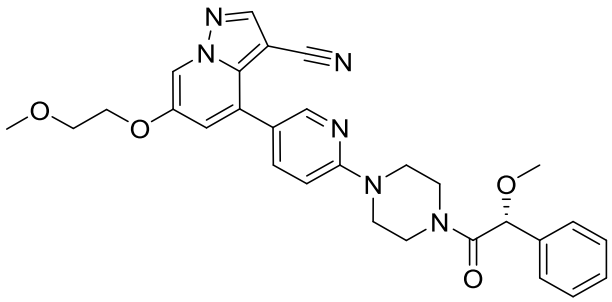


[001702] (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001703] El compuesto del título (21,1 mg, 81 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 205**,

reemplazando ácido D-(-)-mandélico por ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico. MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

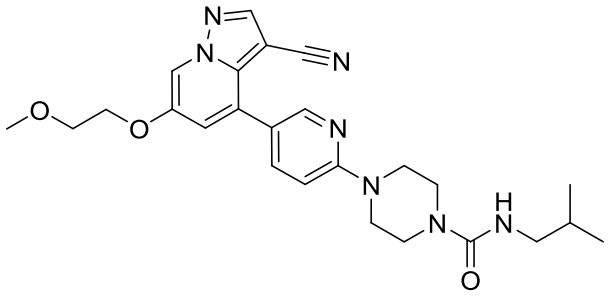
[001704] **Ejemplo 207**



[001705] (R)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001706] Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 203;** 9,7 mg, 0,021 mmol) en DCM (300 µl) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (5,4 mg, 0,032 mmol), DIEA (15 µl, 0,086 mmol) y HATU (12 mg, 0,032 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (10-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título impuro (15 mg). El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de agua/ACN como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (7,0 g, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

[001707] **Ejemplo 208**

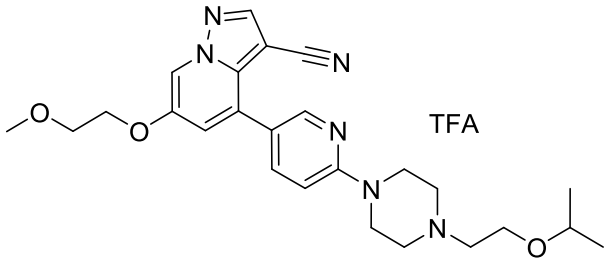


[001708] 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

[001709] Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P54;** 24,7 mg, 0,0653 mmol) en DMA (1,3 ml) se trató secuencialmente con DIEA (114 µl, 0,653 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (15,8 mg, 0,0783 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a

temperatura ambiente, se agregó isobutilamina (32,4 mg, 0,326 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente 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 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 dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (10,2 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

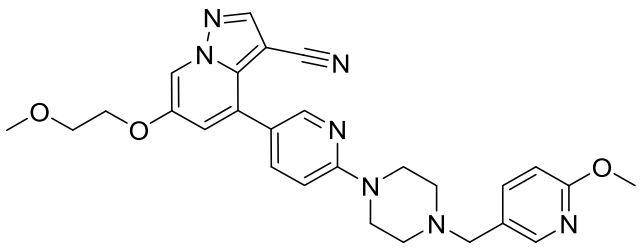
[001710] **Ejemplo 209**



[001711] 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001712] Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P54;** 15 mg, 0,0396 mmol) en DMF (400 µl) se trató secuencialmente con DIEA (27,7 µl, 0,159 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)propano (20 µl, 0,119 mmol) y se agitó durante 3 días a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con ACN (0,6 ml) antes de purificarse 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 (16,4 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

[001713] **Ejemplo 210**

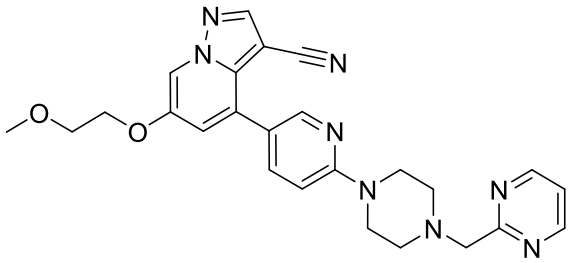


[001714] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-

3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001715] Una solución de (6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P54;** 14,3 mg, 0,0378 mmol) en DCE (400 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (10,4 mg, 0,0756 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (24 mg, 0,113 mmol), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (15,6 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (br d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,50 (br s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (m, 4H).

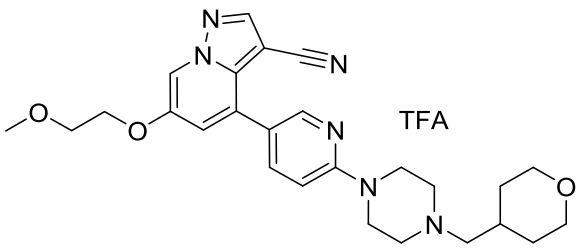
[001716] **Ejemplo 211**



[001717] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001718] El compuesto del título se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 210**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por pirimidin-2-carbaldehído, con el uso de $NaHCO_{3(ac)}$ saturado en lugar de agua en la preparación, y 25-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente en la purificación para obtener limpiamente el compuesto del título (16,6 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

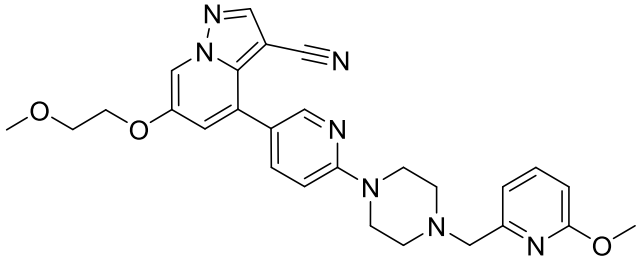
[001719] **Ejemplo 212**



[001720] 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001721] El compuesto del título se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 210**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído, con el uso de $Na_2CO_{3(ac)}$ 1 M en lugar de agua en la preparación, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 con 5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de 2,2,2-trifluoroacetato (17,9 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[001722] **Ejemplo 213**

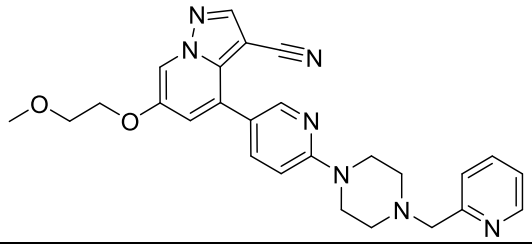
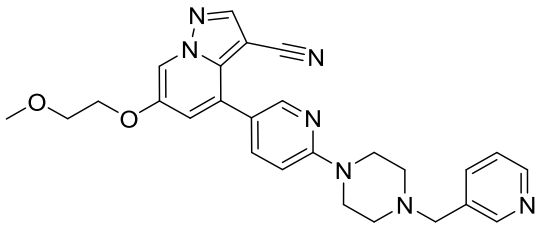
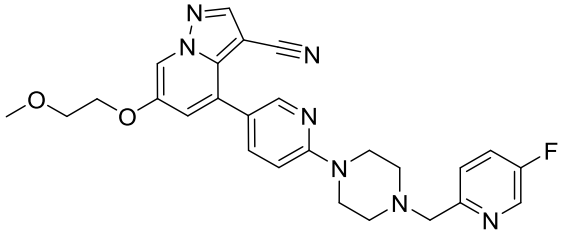
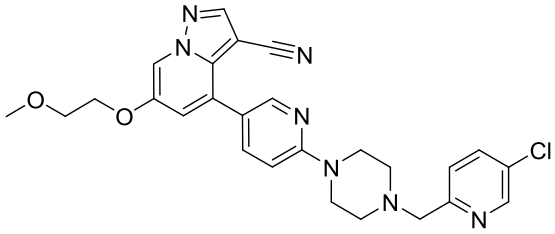
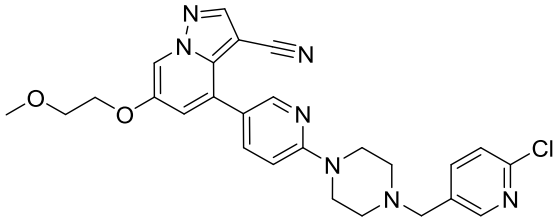
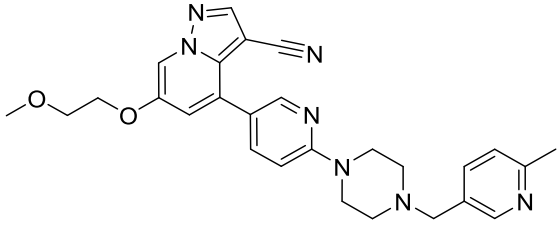


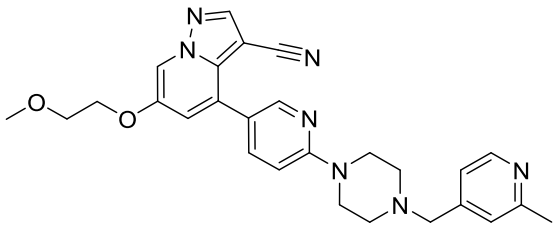
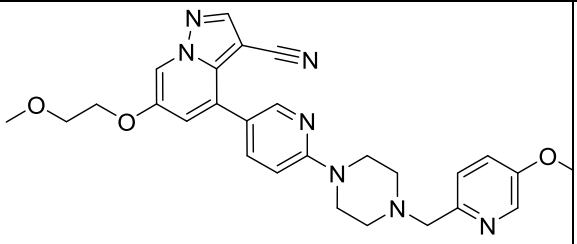
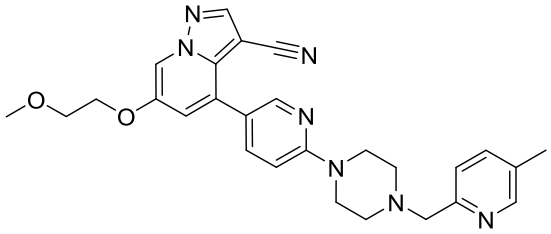
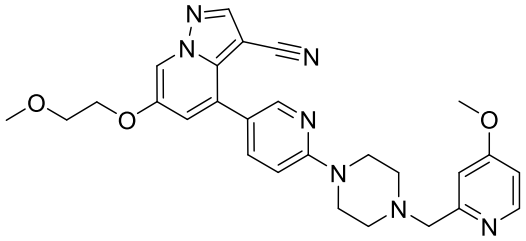
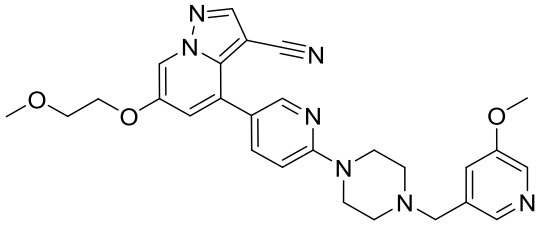
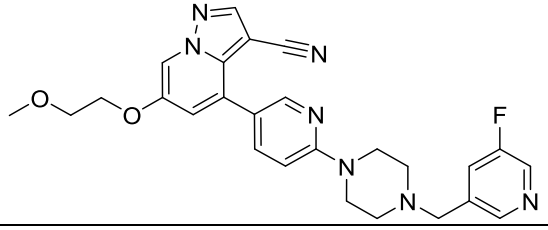
[001723] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

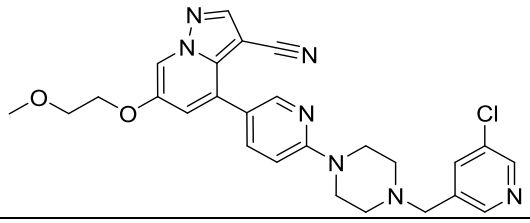
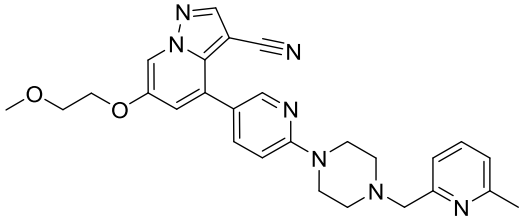
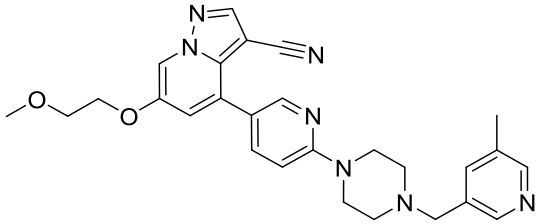
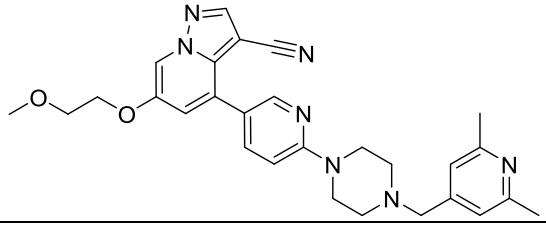
[001724] Una solución de (6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 203;** 9,8 mg, 0,0217 mmol) en DCE (300 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxipicolinaldehído (5,22 µl, 0,434 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (13,8 mg, 0,0651 mmol), y luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con MeOH (0,5 ml) y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (10-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (10,2 mg, 94 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,3 (M+H).

[001725] Los compuestos de la Tabla **S** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 213**, reemplazando 6-metoxipicolinaldehído por el aldehído 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.

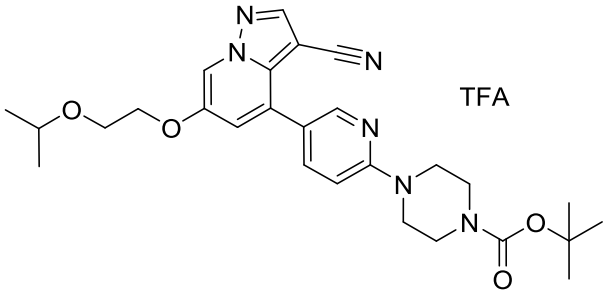
Tabla S

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
214		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
215		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
216		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	488,2 (M+H)
217		4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	504,2 (M+H)
218		4-(6-(4-((6-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	504,2 (M+H)
219		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
220		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((2-metilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,3 (M+H)
221		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
222		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,3 (M+H)
223		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((4-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
224		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
225		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	488,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
226		4-(6-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	504,2 (M+H)
227		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,3 (M+H)
228		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,2 (M+H)
229		4-(6-(4-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,3 (M+H)

[001726] **Ejemplo 230**

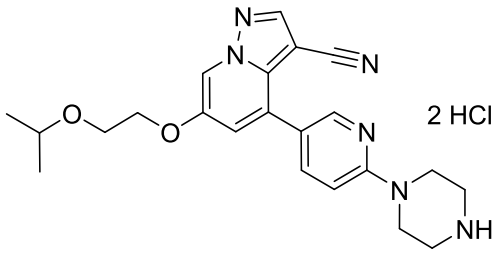


[001727] 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-isopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001728] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P3;** 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (5 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (131 mg, 0,951 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)propano (16 µl, 0,951 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 h a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

filtró a través de un filtro de jeringa Acrodisc®, se enjuagó con ACN. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (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 2,2,2-trifluoroacetato (75,5 mg, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 507,2 (M+H).

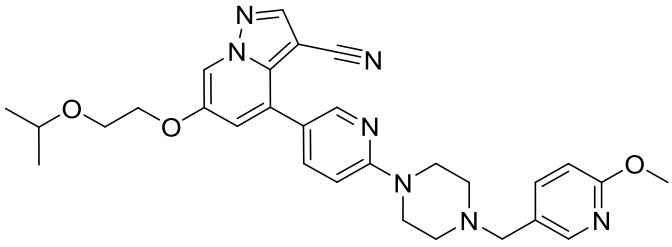
[001729] **Ejemplo 231**



[001730] 6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001731] Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-isopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (Ejemplo **230**; 74 mg, 0,119 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se azeotropó con Et_2O (3 x 5 ml), para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de clorhidrato (54,7 mg, 96 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[001732] **Ejemplo 232**

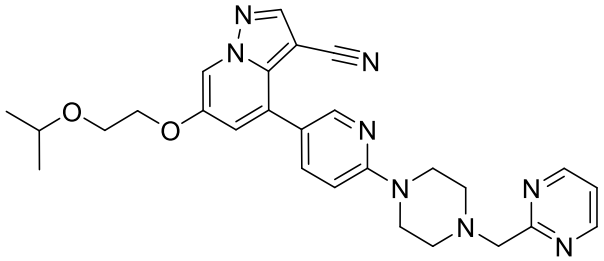


[001733] 6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001734] Una solución de 6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 231;** 11,5 mg, 0,0240 mmol) en DCE (400 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (6,58 mg, 0,0480 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (15,3 mg, 0,0720 mmol). Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se introdujeron 6-metoxinicotinaldehído (5 mg) y $NaBH(AcO)_3$ (10 mg) adicionales. La mezcla se agitó durante 39 h a temperatura ambiente, y luego

se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (25-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (9,6 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

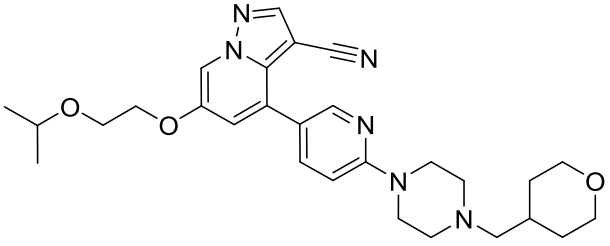
[001735] **Ejemplo 233**



[001736] 6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001737] El compuesto del título se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 232**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por pirimidin-2-carbaldehído, con el uso de $NaHCO_{3(ac)}$ saturado en lugar de agua en la preparación, y 25-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente en la purificación para obtener limpiamente el compuesto del título (11,8 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

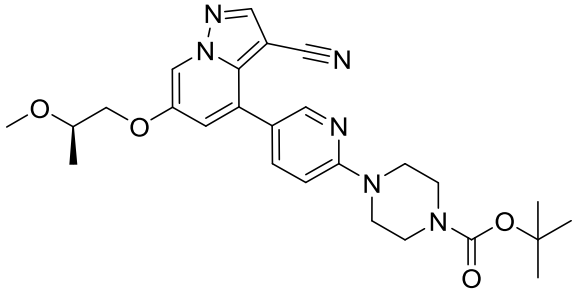
[001738] **Ejemplo 234**



[001739] 6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001740] El compuesto del título se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 232**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído, con el uso de $NaHCO_{3(ac)}$ saturado en lugar de agua en la preparación, y 25-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente en la purificación para obtener limpiamente el compuesto del título (11,8 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

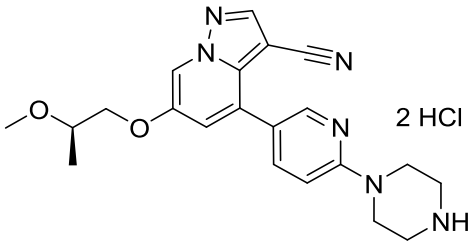
[001741] **Ejemplo 235**



[001742] ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001743] Una solución fría (0 °C) de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 116;** 120 mg, 0,251 mmol) en DMF (2,5 ml) se trató con $NaH_{(s)}$ (18,1 mg, 0,752 mmol) y se agitó durante 25 min a 0 °C, antes de agregar yodometano (47,04 µl, 0,752 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con la adición de MeOH (0,5 ml), y luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (102,2 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

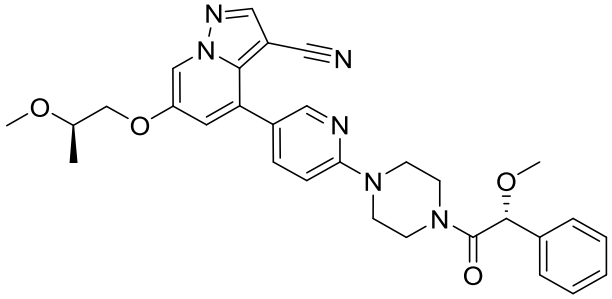
[001744] **Ejemplo 236**



[001745] (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001746] Una solución de ter-butil (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 235**; 74 mg, 0,119 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título como sal de diclorhidrato (86,7 mg, 91 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

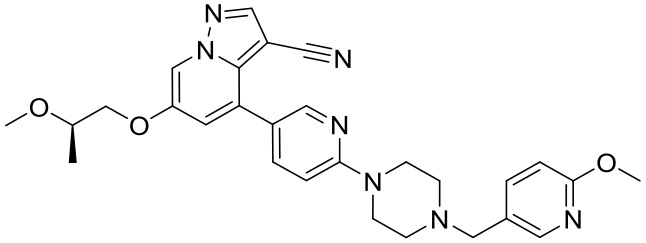
[001747] **Ejemplo 237**



[001748] 4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001749] Una solución de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 236;** 10,0 mg, 0,0215 mmol) en DCM (300 µl) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (5,36 mg, 0,0322 mmol), DIEA (15 µl, 0,086 mmol) y HATU (12,3 mg, 0,0322 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (10-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (10,4 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

[001750] **Ejemplo 238**



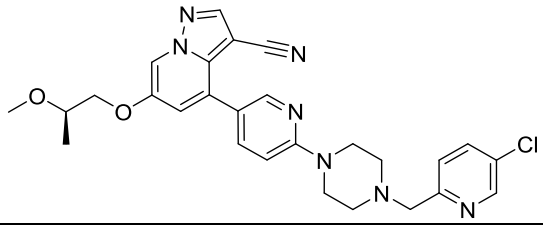
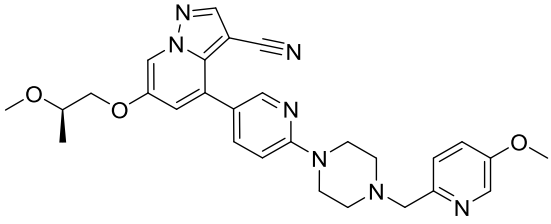
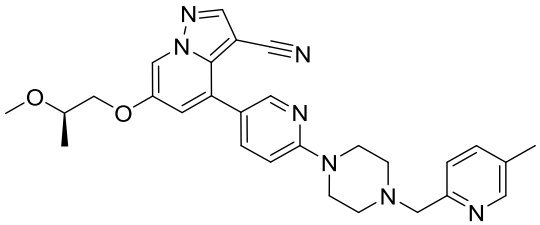
[001751] (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001752] Una solución de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 236;** 9,4 mg, 0,020 mmol) en DCE (300 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (5,5 mg, 0,040 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (13 mg, 0,061 mmol), y luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con MeOH (500 µl) y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (10-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (9,3 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,3 (M+H).

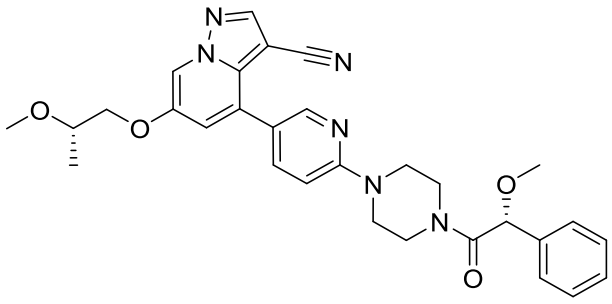
[001753] Los compuestos de la Tabla **T** se prepararon con el uso de un método

similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 238**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por el aldehído 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 T

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
239		(R)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	518,2 (M+H)
240		(R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	514,2 (M+H)
241		(R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,2 (M+H)

[001754] **Ejemplo 242**

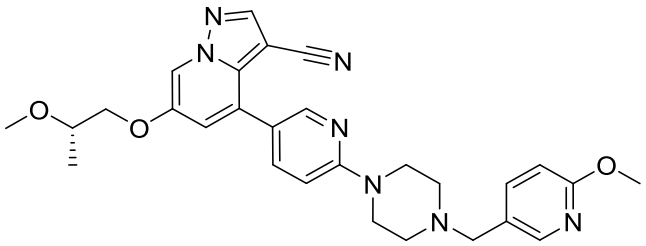


[001755] 4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001756] Una solución de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-

il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P56;** 10,4 mg, 0,0223 mmol) en DCM (300 µl) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (5,57 mg, 0,0335 mmol), DIEA (15,6 µl, 0,0894 mmol) y HATU (12,7 mg, 0,0335 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (10-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título impuro. El material impuro se sometió a una segunda cromatografía, de fase inversa C18 (5-95 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,6 mg, 13 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 541,3 (M+H).

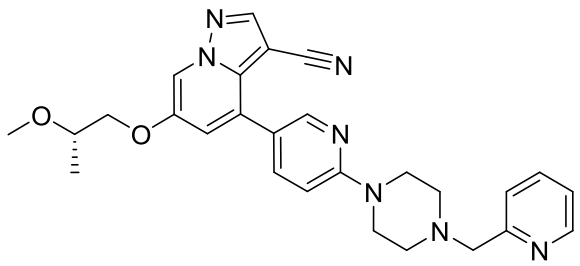
Ejemplo 243



[001757] (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001758] Una solución de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P56;** 21 mg, 0,036 mmol) en DCE (400 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (9,9 mg, 0,072 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (23 mg, 0,11 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (8,5 mg, 46 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

[001759] **Ejemplo 244**

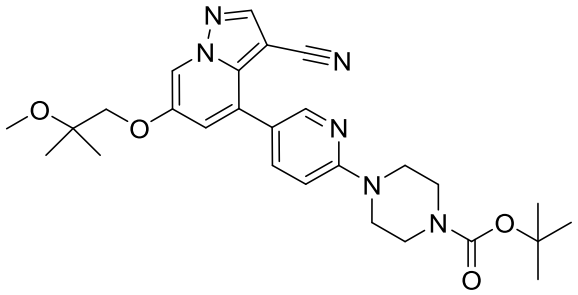


[001760] (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001761] El compuesto del título se preparó y se purificó con el uso de un

procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 243**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por picolinaldehído para obtener limpiamente el compuesto del título (8,2 mg, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

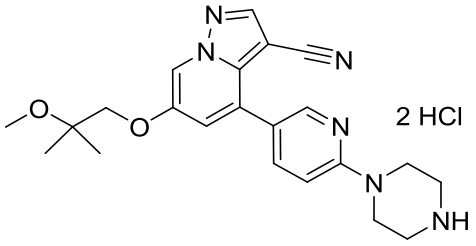
[001762] **Ejemplo 245**



[001763] ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato

[001764] Una solución fría (0 °C) de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 152;** 68 mg, 0,138 mmol) en DMF (1,4 ml) se trató con $NaH_{(s)}$ (9,94 mg, 0,414 mmol) y se agitó durante 25 min a 0 °C, antes de introducir yodometano (25,9 µl, 0,414 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con la adición de MeOH (500 µl), y luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (52,5 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

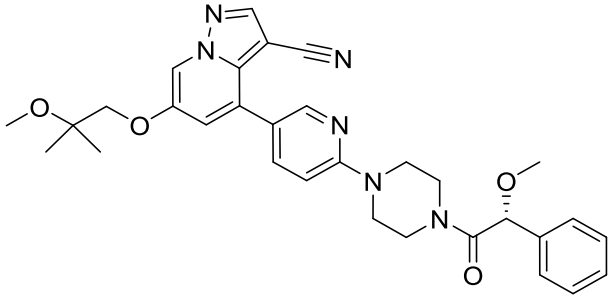
[001765] **Ejemplo 246**



[001766] 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001767] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 245;** 67 mg, 0,132 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título como sal de diclorhidrato (63,5 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

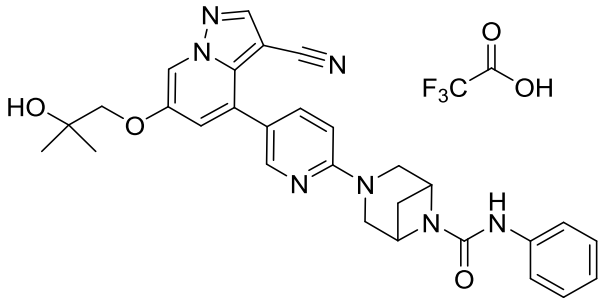
[001768] **Ejemplo 247**



[001769] (R)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001770] Una suspensión de 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 246;** 10,4 mg, 0,0217 mmol) en DCM (300 µl) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético ((5,41 mg, 0,0325 mmol), DIEA (15,1 µl, 0,0868 mmol) y HATU (12,4 mg, 0,0325 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100 % de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (11,9 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

[001771] **Ejemplo 248**

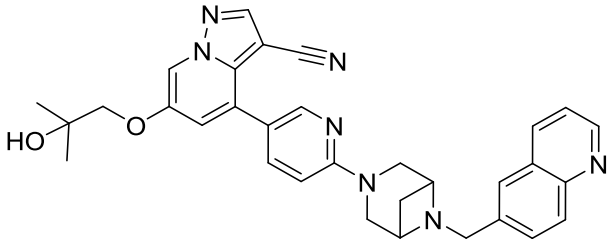


[001772] 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida

[001773] A una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (Intermediario **P43**, 0,030 g, 0,063 mmol) en DMA (0,75 ml), se agregó trietilamina (0,044 ml, 0,31 mmol), y luego isocianatobenceno (9 mg, 0,075 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en DCM y agua. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa Gilson (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,019 g, 48,0 % de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,41 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 1H), 1,60-1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 6H). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

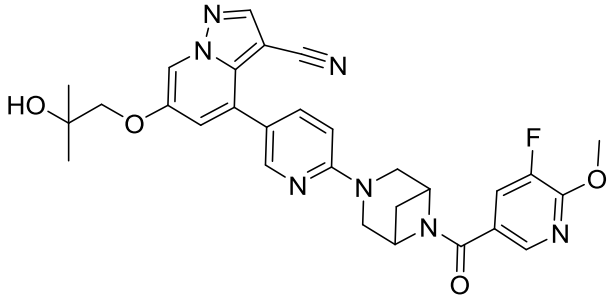
[001774] **Ejemplo 249**



[001775] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(quinolin-6-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001776] A una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (Intermediario **P43**, 25 mg, 0,0524 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,3 ml), se agregó quinolin-6-carbaldehído (8,23 mg, 0,0524 mmol), y luego triacetoxihidroborato de sodio (33,3 mg, 0,157 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas de agitación, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexanos, y luego 0-100 % de [20 % de MeOH con 2 % de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (14,8 mg, 51,8 % de rendimiento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,76 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 7,96-7,99 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 6,77-6,80 (d, 1H), 3,83-3,92 (m, 8H), 3,59-3,64 (d, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 1,69-1,72 (d, 1H), 1,33 (s, 6H). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

[001777] **Ejemplo 250**

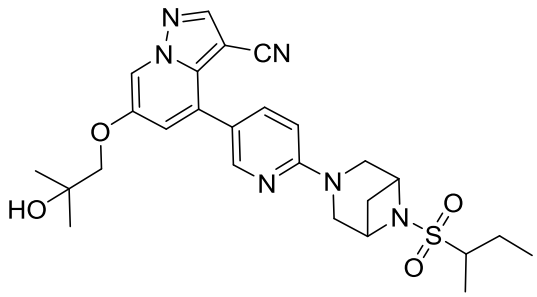


[001778] 4-(6-(6-(5-fluoro-6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-

il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001779] A una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (Intermediario **P43**, 25 mg, 0,05237 mmol) en DCM (1 ml), se agregó ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (11,7 mg, 0,069 mmol), HATU (23,9 mg, 0,063 mmol) y DIEA (36 µl, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante dos horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de EtOAc/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener compuesto del título (15,4 mg, 52,8 % de rendimiento). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,39-8,41(d, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,25-8,27 (d, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H), 6,73-6,76 (d, 1H), 4,86-4,95(br.m, 1H), 4,66-4,75 (br.m, 1H), 4,18-4,29 (br.m, 1H), 3,60-3,77 (m, 3H), 2,91-2,99 (m, 1H), 1,73-1,79 (d, 1H), 1,32 (s, 6H). MS (apci) m/z = 558,2 (M+H).

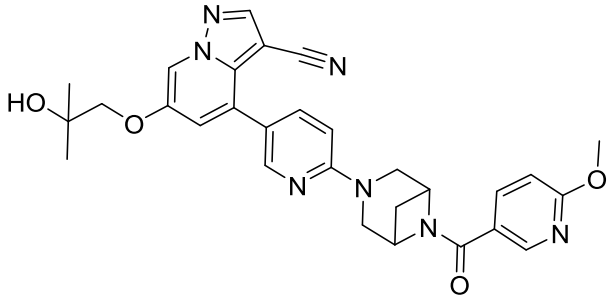
[001780] **Ejemplo 251**



[001781] 4-(6-(6-(sec-butilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001782] A una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (Intermediario **P43**, 0,0278 g, 0,0582 mmol) en DCM (1,0 ml), se agregó trietilamina (0,032 ml, 0,233 mmol), y luego cloruro de *sec*-butilsulfonilo (10,0 mg, 0,064 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la mezcla de reacción se trató con trietilamina adicional (15,8 µl, 0,116 mmol) y cloruro de *sec*-butilsulfonilo (20,0 mg, 0,128 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h más. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa Gilson (5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) Las fracciones deseadas luego se combinaron y se dividieron en 4:1 DCM:IPA y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (7,5 mg, 23,3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

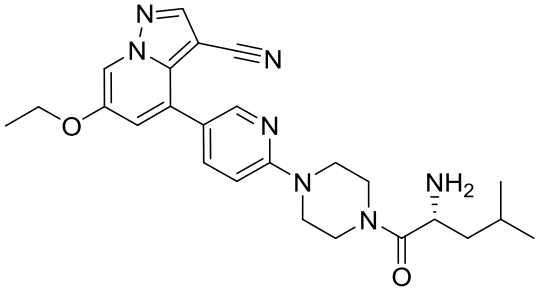
[001783] **Ejemplo 252**



[001784] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001785] A una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (Intermediario P43, 0,6 g, 1,26 mmol) en DCM (25 ml), se agregó ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (0,231 g, 1,51 mmol), HATU (0,573 g, 1,51 mmol), y DIEA (0,876 ml, 5,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se agregó DIEA adicional (0,220 ml, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en DCM (40 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml). Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (con el uso de 0-10 % de EtOAc/MeOH como el eluyente del gradiente). El producto aislado se disolvió en DCM (10 ml), se trató con carbón activado, se filtró a través de Celite® y se enjuagó con DCM. La filtrado se concentró al vacío para obtener el producto del título. (470 mg, 69,3 % de rendimiento) ^{1}H NMR (DMSO-*d*^{6}) δ 8,60-8,65 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,28-8,31 (d, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,65-6,69 (d, 1H), 4,84-4,94 (br.m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,51-4,63 (br.m, 1H), 4,04-4,20 (br.m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,42-3,53 (br.m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,18 (s, 6H). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

[001786] **Ejemplo 253**

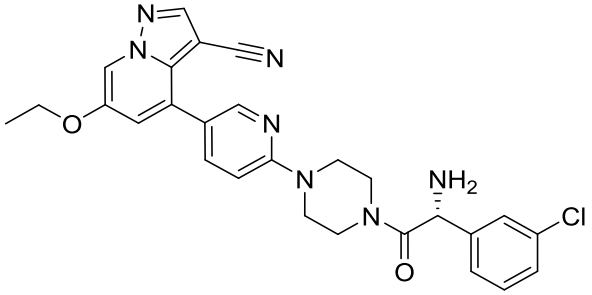


[001787] 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001788] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P74**; 64 mg, 0,184 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con HATU (138 mg, 0,36 mmol), (ter-butoxicarbonil)-D-leucina (42,5 mg, 0,184 mmol) y DIEA (192 µl, 1,10 mmol). La mezcla de reacción 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 en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener limpiamente el compuesto del título (39 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

[001789] Etapa 2: <u>Preparación de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.</u> Una solución de ter-butil (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato (Etapa 1; 39 mg, 0,069 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo 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). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener limpiamente el compuesto del título. (25 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

[001790] **Ejemplo 254**

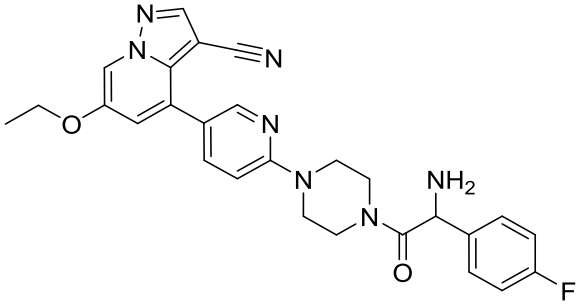


[001791] (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001792] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-(1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato. Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73**; 261,9 mg, 0,7517 mmol) en DMF (7,5 ml) se trató con ácido 2 (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(3-clorofenil)acético (429,6 mg, 1.503 mmol) y HATU (571,6 mg, 1.503 mmol), luego se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, luego se extrajo con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos 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 sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo asumido). MS (apci) m/z = 616,3 (M+H).

[001793] Etapa 2: Preparación de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. ter-butil (R)-(1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato crudo (Etapa 1; 0,7517 mmol) se disolvió en 1:1 DCM:TFA (7,5 ml), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-90 % de agua-ACN con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto 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. El residuo requirió purificación adicional 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 (110,4 mg, 28 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

[001794] **Ejemplo 255**



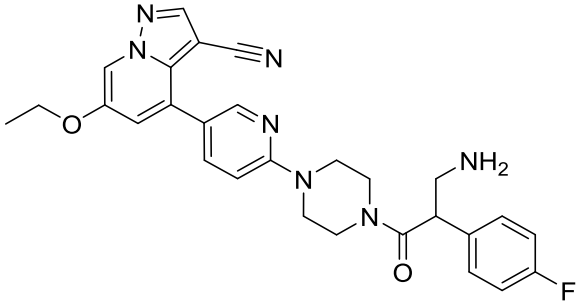
[001795] 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001796] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato. Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73**; 53 mg, 0,15 mmol), ácido (R)-N-(R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (41 mg, 0,15 mmol) y HATU (174 mg, 0,46 mmol) en DCM (761 µl) se trató con DIEA (106 µl, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (la racemización se produjo en estas condiciones) (87 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

[001797] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una solución de ter-butil (2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato (Etapa 1; 87 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,45 ml) se trató con TFA (112 µl). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de $CHCl_3$/MeOH como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

[001799] **Ejemplo 256**

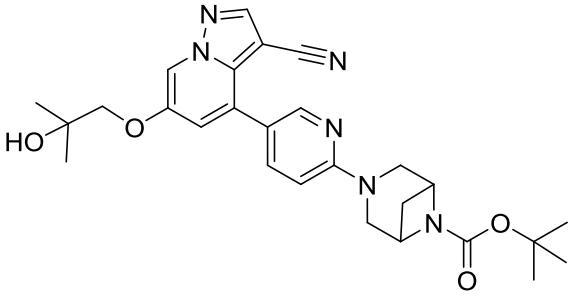


[001800] 4-(6-(4-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001801] Etapa 1: Preparación de ter-butil (3-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamate. Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73**; 42 mg, 0,12 mmol), ácido 3-{[(ter-butoxi)carbonil]amino}-2-(4-fluorofenil)propanoico (34 mg, 0,12 mmol) y HATU (138 mg, 0,36 mmol) en DCM (603 µl) se trató con DIEA (42 µl, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de $CHCl_3$/MeOH con 0-1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, y luego se trituraron con hexanos para obtener limpiamente el compuesto del título (42 mg, 57 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,3 (M-Boc).

[001802] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (3-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamato (Etapa 1; 42 mg, 0,068 mmol) en DCM (684 µl) se trató con TFA (53 µl) 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 $CHCl_3$/MeOH con 0-1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, luego se trituraron con hexanos para obtener limpiamente el compuesto del título (35, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

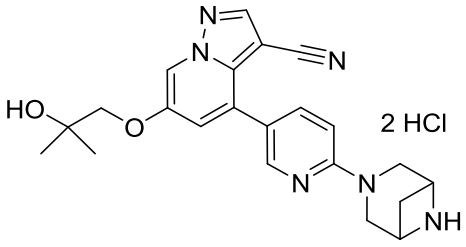
[001804] **Ejemplo 257**



[001805] ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001806] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 1,70 g, 8,55 mmol), ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (1,70 g, 8,55 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (7,88 g, 57,0 mmol) en DMSO (7 ml) se agitó durante 12 h a 90 °C. La suspensión espesa resultante se diluyó con DMSO (2 ml) adicional y se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla acuosa se lavó con DCM. 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 (30-80 % de EtOAc/hexanos como el sistema de eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,87 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

[001807] **Ejemplo 258**

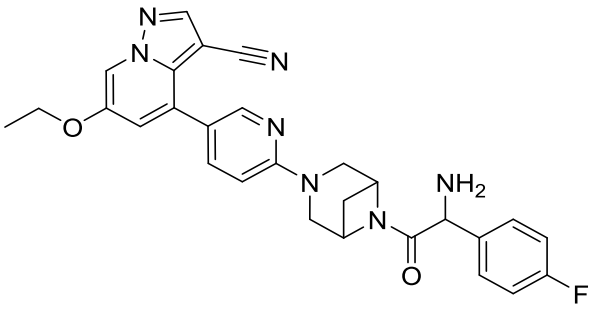


[001808] 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato

[001809] Una solución de ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Ejemplo 257**; 3,05 g, 6,04 mmol) en DCM (20 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (15,1 ml, 60,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. Se diluyó durante con DCM y tolueno, y luego se sometió a ultrasonido antes de concentrarlo al vacío para obtener

el compuesto del título como la sal de clorhidrato (2,44 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

[001810] **Ejemplo 259**



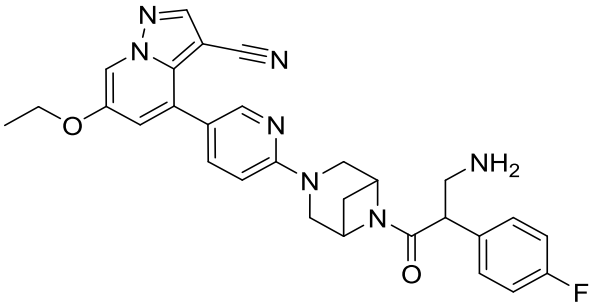
[001811] 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001812] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-(3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato.

[001813] Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P75**; 30 mg, 0,083 mmol), ácido (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (22 mg, 0,083 mmol) y HATU (95 mg, 0,25 mmol) en DCM (416 µl) se trató con DIEA (58 µl, 0,33 mmol), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se filtró al vacío. Los sólidos recolectados se disolvieron en DCM, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (la racemización se produjo en estas condiciones) (15 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

[001814] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (2-(3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato (Etapa 1; 15 mg, 0,025 mmol) en DCM (245 µl) se trató con TFA (19 µl) 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 $CHCl_3$/MeOH con 0-1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (2 mg, 16 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

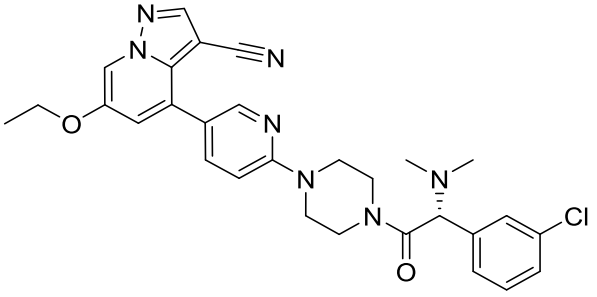
[001815] **Ejemplo 260**



[001816] 4-(6-(6-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001817] El compuesto del título se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento de dos etapas similar descrito en el **Ejemplo 259**, reemplazando ácido (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético por ácido 3-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoico, y con el uso de menos DIEA (2 equiv) en la etapa 1. La trituración con hexanos en la etapa final produjo el compuesto del título (34 mg, 69 % rendimiento total). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

[001818] **Ejemplo 261**

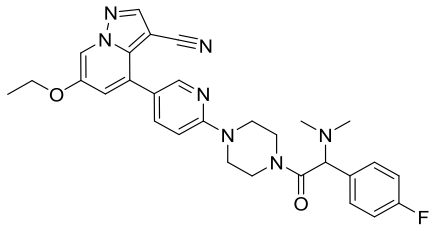
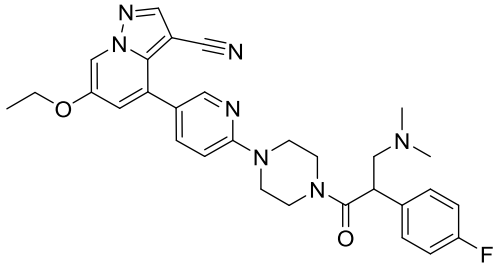
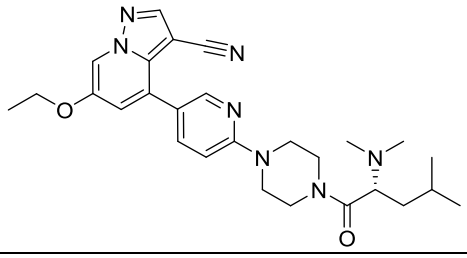


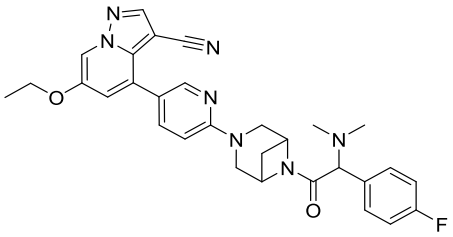
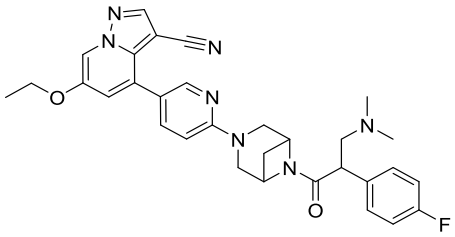
[001819] (R)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001820] Una mezcla de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 254**; 56,8 mg, 0,110 mmol) en 1:1 DCM:MeOH (1,1 ml) se trató secuencialmente con formaldehído (82,7 µl, 1,10 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (117 mg, 0,550 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo 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). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se extrajeron con 4:1DCM: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 limpiamente el compuesto del título (47,8 mg, 80 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

[001821] Los compuestos de la Tabla **U** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 261**, reemplazando (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por la amina adecuada del Ejemplo incluido en la tabla. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, ya que las duraciones de la reacción (y la necesidad de cantidades de reactivo suplementarias) se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Cuando se indica (*****) **–**, y cuando las condiciones cromatográficas no resultan en el aislamiento de la sal de TFA del compuesto del título, se omitió la preparación básica secundaria después de la purificación cromatográfica, utilizada en el **Ejemplo 261**.

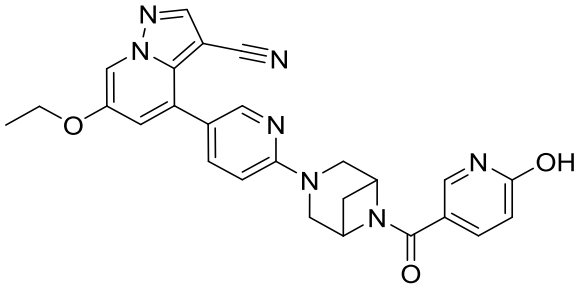
Tabla U

Ej. N.°	Amina utilizada	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
262	**Ej. 255**		4-(6-(4-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	528,30 (M+H)
263	**Ej. 256**		4-(6-(4-(3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	542,30 (M+H)
264	**Ej. 264**		4-(6-(4-(dimetil-D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	490,30 (M+H)

Ej. N.°	Amina utilizada	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
265	**Ej. 259**		4-(6-(6-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)
266	**Ej. 260**		4-(6-(6-(3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	554,2 (M+H)

* La purificación se logró mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA), y luego mediante una segunda cromatografía en sílice (2-5 % de MeOH en DCM).

[001822] **Ejemplo 267**



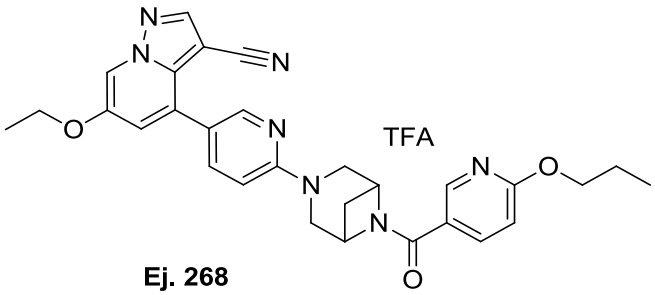
[001823] 6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001824] En un recipiente de presión, una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**; 0,266 g, 0,941 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanona (**Intermediario R**; 0,172 g, 0,385 mmol) y TEA (2,19 ml, 15,7 mmol) se suspendió en DMSO (5 ml). El recipiente se selló, y luego la mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C. Se introdujo TEA adicional (2 ml), y la reacción se agitó a 100 °C durante 5 d en el recipiente sellado. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla

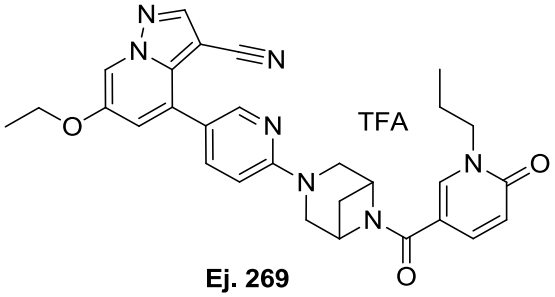
inactivada se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), y nuevamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-25 % de ((9:1 MeOH/NH_4OH) en DCM) como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (117 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

[001825] **Ejemplo 268:** 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-propoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y **Ejemplo 269:** 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001826]



Ej. 268

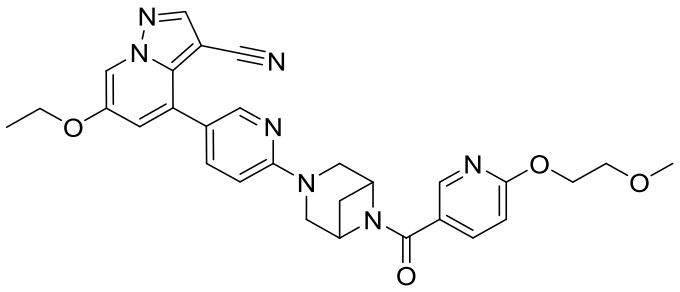


Ej. 269

[001827] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 267**; 8 mg, 0,017 mmol) en DMSO (0,4 ml) se trató con NaH (0,6 mg, 0,025 mmol) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se trató con 1-yodopropano (17 µl, 0,17 mmol) y se agitó durante la noche a 85 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x). 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 (con el uso de 5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA como el

eluyente del gradiente) para obtener independientemente los compuestos del título que representan los productos acopladores del material de inicio tautomérico. **Ejemplo 268:** 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-propoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (1,2 mg, 14 % de rendimiento). LCMS (apci): Tr = 2,01 min, m/z = 524,2 (M+H). **Ejemplo 269:** 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (4,8 mg, 55 % de rendimiento). LCMS (apci): Tr = 1,73 min, m/z = 524,2 (M+H).

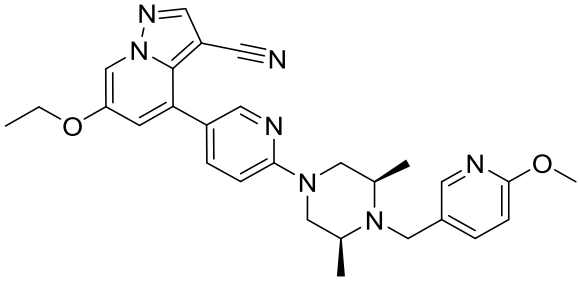
[001828] Ejemplo 270



[001829] 6-etoxi-4-(6-(6-(6-(2-metoxietoxi)nicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001830] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 267**; 18 mg, 0,037 mmol) en DMSO (0,4 ml) se trató con NaH (1,8 mg, 0,075 mmol) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se trató con 1-bromo-2-metoxietano (40 µl, 0,037 mmol) y se agitó durante la noche a 85 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x). 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 en sílice (con el uso de 0-30 % de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,5 mg, 12 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

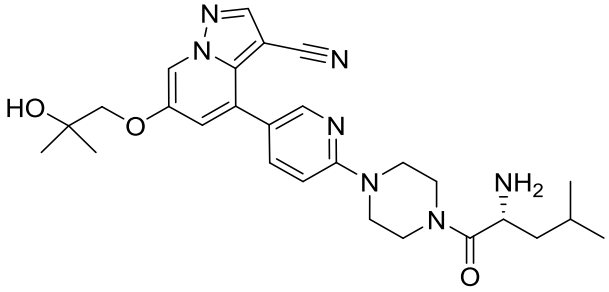
[001831] **Ejemplo 271**



[001832] 6-etoxi-4-(6-((3S,5R)-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001833] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**; 14,6 mg, 0,0518) y bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (2S,6R)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazina (**Intermediario R17**; 36 mg, 0,078 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (71,6 mg, 0,518 mmol) en DMSO (104 µl) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se purificó directamente 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), y nuevamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20 % de MeOH en DCM con 2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (5,45 mg, 21 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

[001834] **Ejemplo 272**



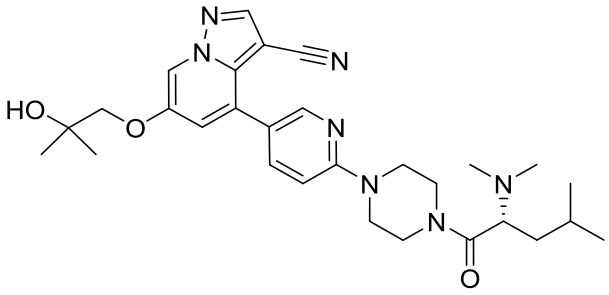
[001835] 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001836] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato. Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo, sal de bis TFA (81 mg, 0,206 mmol) en DCM (6 ml) se trató secuencialmente con (ter-butoxicarbonil)-D-leucina (47,7 mg, 0,206 mmol), HATU (94,2 mg, 0,248 mmol) y DIEA (216 µl, 1,24 mmol), luego se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante 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 recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 606,4 (M+H).

[001837] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato (Etapa 1, 125 mg, 0,21 mmol asumidos) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de concentrarse al vacío, la mezcla de 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). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener limpiamente el compuesto del título (34 mg, 33 % de rendimiento en 2 etapas). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

[001838] **Ejemplo 273**

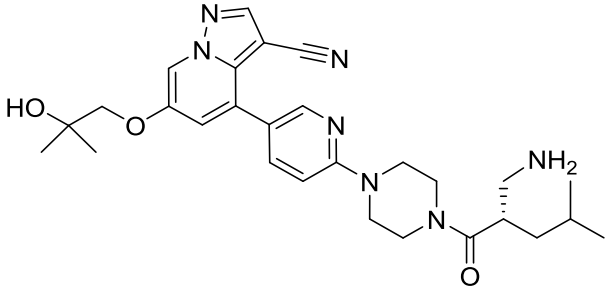


[001839] 4-(6-(4-(dimetil-D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001840] Una mezcla de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (34 mg, 0,067 mmol) y formaldehído (50,1 µl, 0,672 mmol) en DCM (672 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (71,3 mg, 0,336 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción 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 recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los

orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener limpiamente el compuesto del título (31 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 534,3 (M+H).

[001841] Ejemplo 274



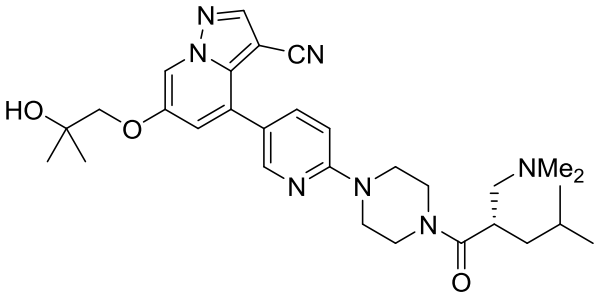
[001842] (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001843] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-(2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamato. Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P39**; 52 mg, 0,112 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con HATU (51,0 mg, 0,151 mmol), ácido (S)-2-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)-4-metilpentanoico (30,2 mg, 0,123 mmol) y DIEA (77,9 µl, 0,447), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante 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 recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (51 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 620,4 (M+H).

[001844] Etapa 2: Preparación de (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (S)-(2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamato (Etapa 1; 51 mg, 0,082 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de concentrarse al vacío, la mezcla de reacción 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). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los

orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener limpiamente el compuesto del título (35 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

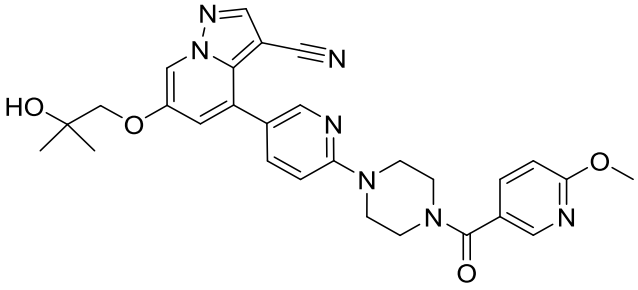
[001845] Ejemplo 275



[001846] (S)-4-(6-(4-(2-((dimetilamino)metil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001847] Una mezcla de (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (33 mg, 0,0635 mmol) y formaldehído (47,3 µl, 0,635 mmol) en DCM (635 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (67,3 mg, 0,318 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó 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). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener limpiamente el compuesto del título (13 mg, 37 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

[001848] Ejemplo 276

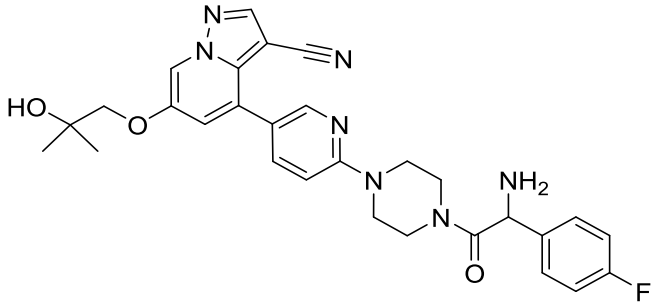


[001849] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001850] Una mezcla de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P40**; 25 mg, 0,064 mmol) en DCM (1,3 ml) se trató secuencialmente con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (11,71 mg,

0,07644 mmol), HATU (29,07 mg, 0,07644 mmol) y DIEA (44,38 µl, 0,2548 mmol), luego se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 40-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el material semipuro. El material semipuro se sometió a una segunda cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (14,91 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

[001851] **Ejemplo 277**



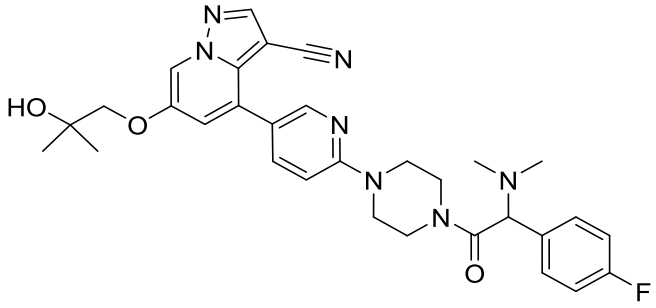
[001852] 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001853] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato. Una mezcla de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P39**; 50 mg, 0,12 mmol), ácido (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (31 mg, 0,12 mmol) y HATU (133 mg, 0,35 mmol) en DCM (583 µl) se trató con DIEA (122 µl, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. La capa orgánica luego se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (61 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 644,4 (M+H).

[001854] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato (Etapa 1; 61 mg, 0,095 mmol) en DCM (948 µl) se trató con TFA (73

µl) y 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 ACN en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se dividieron en 4:1DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos, y luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (3,4 mg, 7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,2 (M+H).

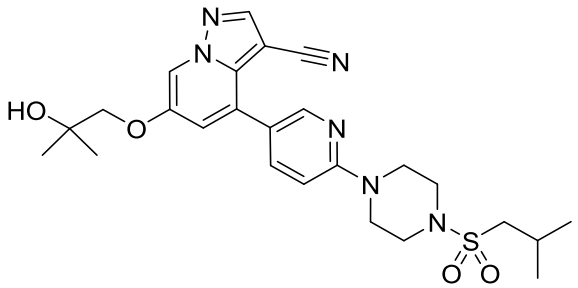
[001855] Ejemplo 278



[001856] 4-(6-(4-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001857] Una mezcla de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 277;** 30 mg, 0,055 mmol) en DCM (552 µl) se trató secuencialmente con formaldehído (16,4 µl, 0,221 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (58,5 mg, 0,276 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó directamente 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). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se dividieron en 4:1DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos, y luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (13,7 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

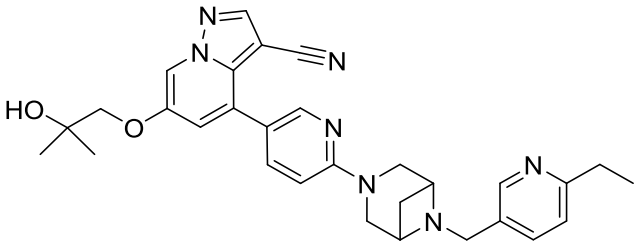
[001858] **Ejemplo 279**



[001859] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001860] Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P39**; 24,1 mg, 0,0562 mmol) en DCM (500 µl) se trató secuencialmente con TEA (38,1 µl, 0,281 mmol) y cloruro de isobutansulfonilo (8,07 µl, 0,0618 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 (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 y se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 DCM:iPrOH (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 (14,3 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

[001861] **Ejemplo 280**



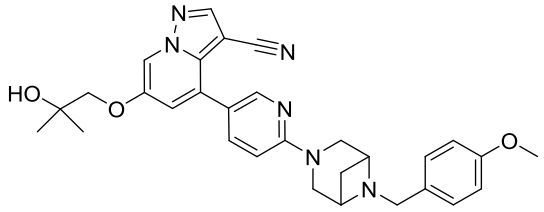
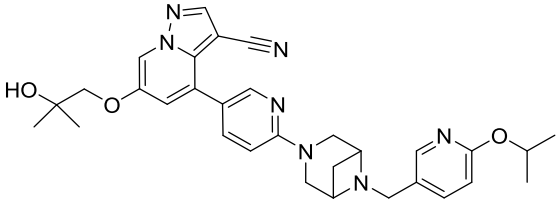
[001862] 4-(6-(6-((6-etilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

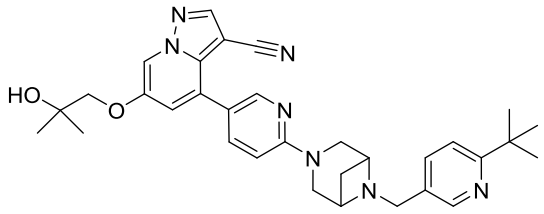
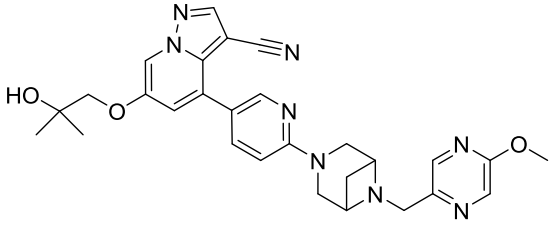
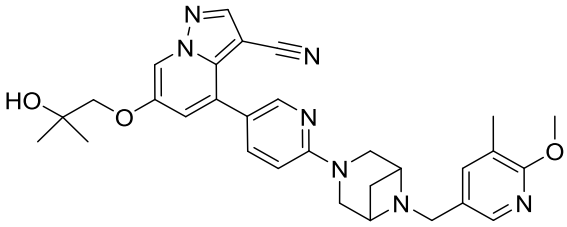
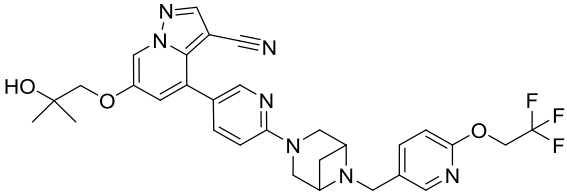
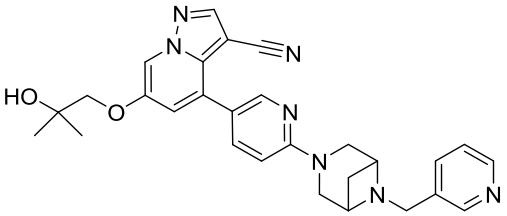
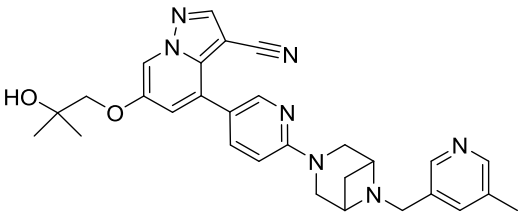
[001863] Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 20 mg, 0,042 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató secuencialmente con 6-etilnicotinaldehído (11,33 mg, 0,08379 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (26,64 mg, 0,1257 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20 % de

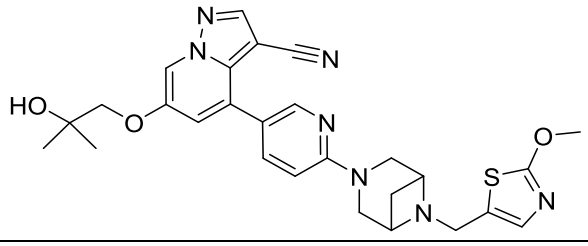
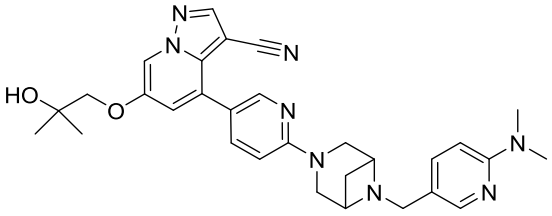
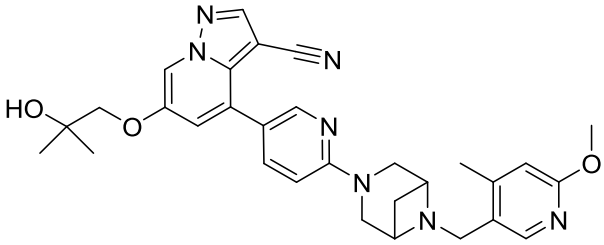
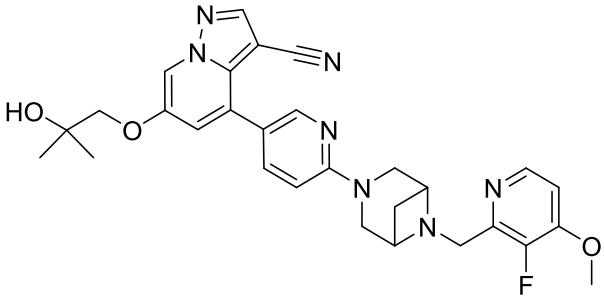
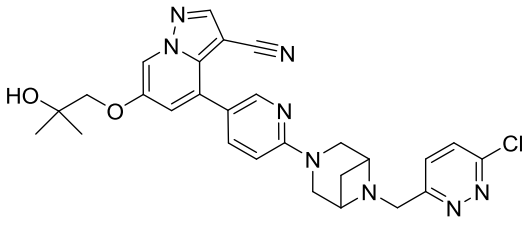
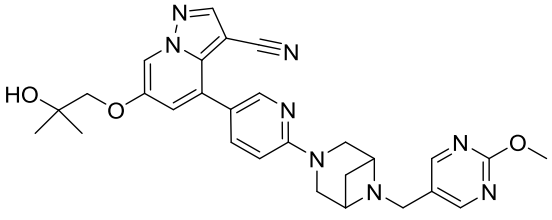
DCM/MeOH con 2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (18,03 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

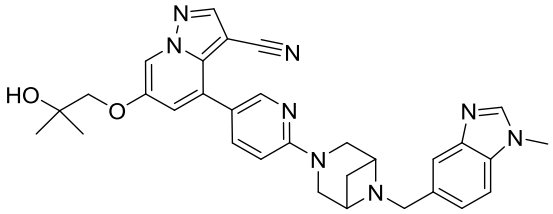
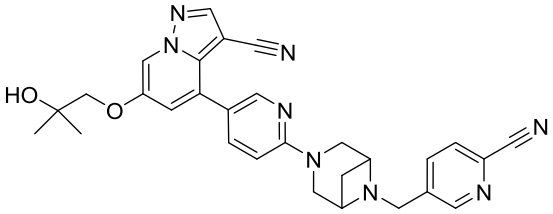
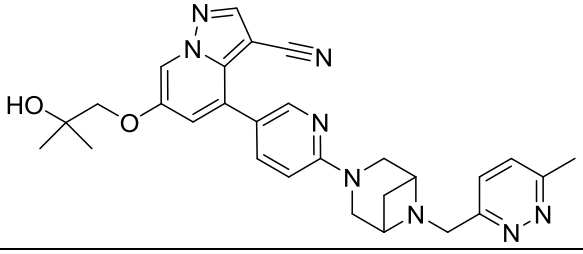
[001864] Los compuestos de la Tabla **V** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 280**, reemplazando 6-etilnicotinaldehído por el aldehído adecuado y DCM por DCE como el solvente de reacción. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Las duraciones de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementarias se ajustaron de manera acorde. (*****) indica que algunas gotas de ácido acético glacial se incluyeron después de la adición del $NaBH(AcO)_3$. Los compuestos del título se aislaron mediante 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 purificación cromatográfica se realizó una preparación básica de la sal. Las condiciones de preparación básicas incluyeron la división de la sal de TFA en DCM o 1:1 DCM:MeOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (y cuando fuera necesario la extracción adicional con agua y/o salmuera), luego la separación de los extractos orgánicos, el secado en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, la filtración y la concentración al vacío para obtener el compuesto del título en la forma de base libre.

Tabla V

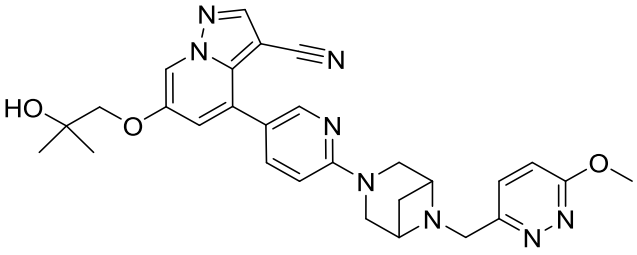
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
281		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxibencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	525,2 (M+H)
282		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	554,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
283		4-(6-(6-((6-(ter-butil)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	552,4 (M+H)
284		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,2 (M+H)
285		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,3 (M+H)
286		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	594,2 (M+H)
287		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(piridin-3-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	496,2 (M+H)
288		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
289		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metoxitiazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	532,2 (M+H)
290		4-(6-(6-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	539,25 (M+H)
291		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,3 (M+H)
292		4-(6-(6-((3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	544,3 (M+H)
293		4-(6-(6-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,2 (M+H)
294		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,25 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
295		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	549,3 (M+H)
296		4-(6-(6-((6-cianopiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	521,15 (M+H)
297		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,3 (M+H)

[001865] **Ejemplo 298**

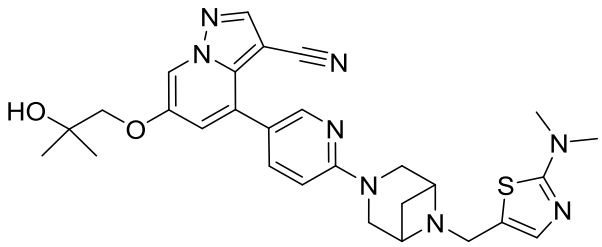


[001866] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001867] Una mezcla de 4-(6-(6-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 293**; 56,2 mg, 0,106 mmol) en MeOH (0,5 ml) se trató con 30 % en peso de NaOMe (98,3 µl, 0,529 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 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 (49,38 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

[001868] **Ejemplo 299**

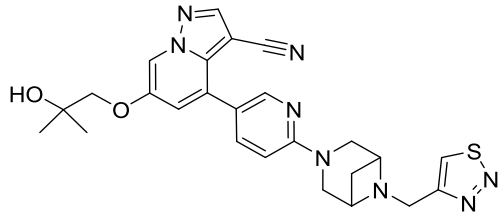
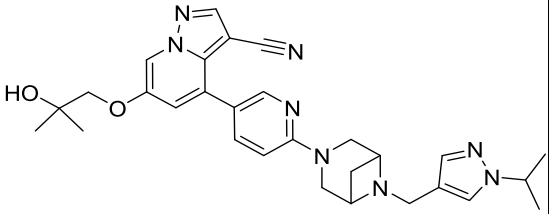
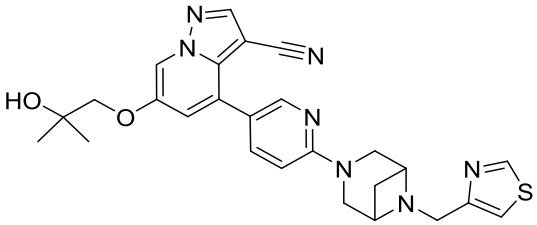
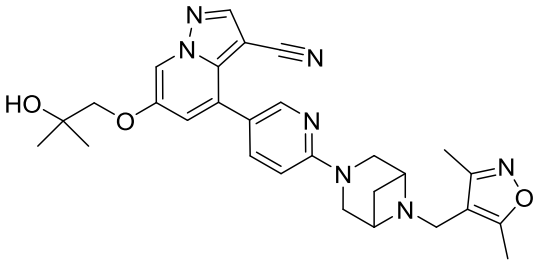
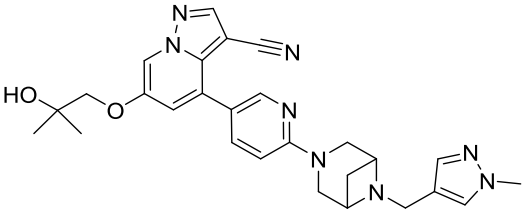
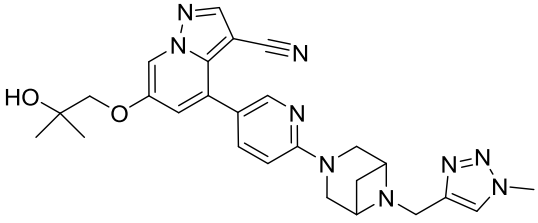


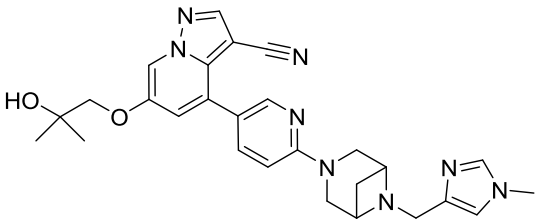
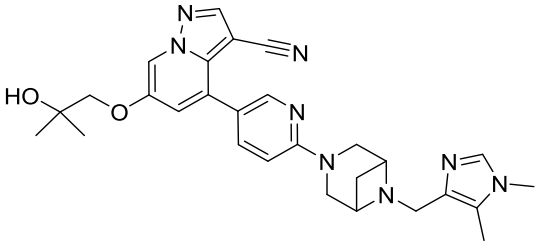
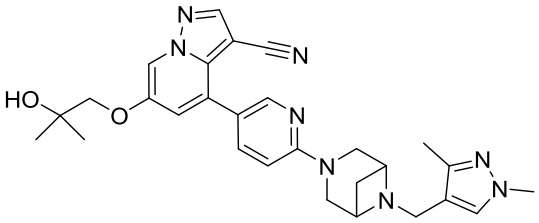
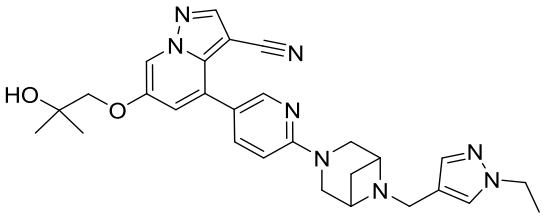
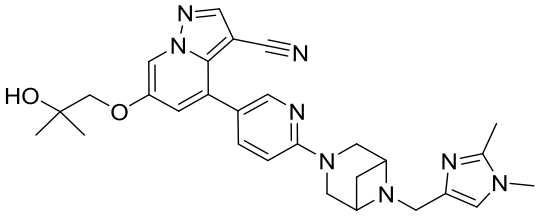
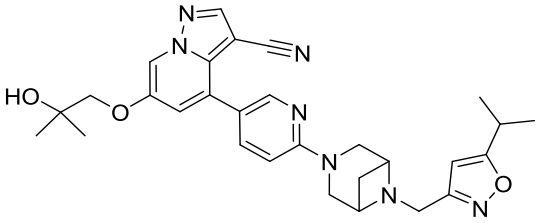
[001869] 4-(6-(6-((2-(dimetilamino)tiazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001870] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 52,8 mg, 0,111 mmol) y 2-(dimetilamino)tiazol-5-carbaldehído (86,38 mg, 0,5530 mmol) en DCE (0,5 ml) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (140,6 mg, 0,6636 mmol). Después de agitar durante 7 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con agua, luego se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50 % de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (54,2 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

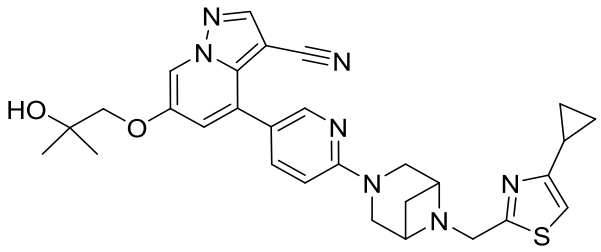
[001871] Los compuestos de la Tabla **W** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 299**, reemplazando el 2-(dimetilamino)tiazol-5-carbaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Las duraciones de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementarias se ajustaron de manera acorde. (*****) indica que se omitió la preparación acuosa antes de la cromatografía. Los compuestos del título se aislaron mediante 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 purificación cromatográfica se realizó una preparación básica. Las condiciones de preparación básicas incluyeron la disolución de la sal de TFA en DCM que contenía TEA (1 ml), la extracción con agua, luego la separación de los extractos orgánicos y la concentración al vacío para obtener el compuesto del título en la forma de base libre.

Tabla W

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
300		4-(6-(6-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,1 (M+H)
301		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,25 (M+H)
302		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tiazol-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	502,1 (M+H)
303		4-(6-(6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
304		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,2 (M+H)
305		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
306		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,2 (M+H)
307		4-(6-(6-((1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
308		4-(6-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
309		4-(6-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
310		4-(6-(6-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,25 (M+H)
311		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-isopropilisoxazol-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	528,2 (M+H)

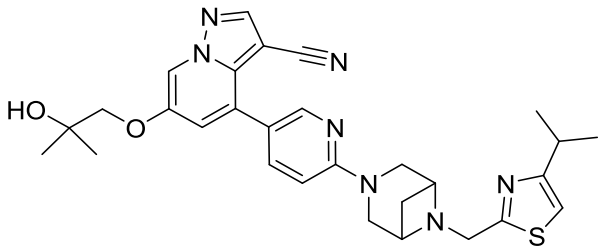
[001872] **Ejemplo 312**



[001873] 4-(6-(6-((4-ciclopropiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001874] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 52 mg, 0,109 mmol) y 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehído (17,5 µl, 0,114 mmol) en DCE (1,09 ml) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCE (1 ml) y se trató con 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehído (67 µl, 0,43 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol) adicionales. La mezcla se agitó durante 1,5 h más a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), y luego se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), 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 (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 diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, luego se extrajeron con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (28,7 mg, 46 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

[001875] **Ejemplo 313**

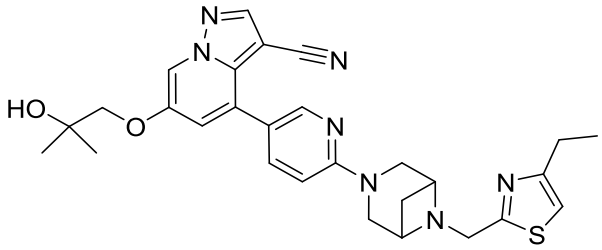


[001876] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-isopropiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001877] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-

hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 52 mg, 0,109 mmol) y 4-isopropil-1,3-tiazol-2-carbaldehído (16,9 µl, 0,109 mmol) en DCE (1,09 ml) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCE (1 ml) y se trató con 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehído (67 µl, 0,43 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h más a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), y luego se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), 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 (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 diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, luego se extrajeron con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (27,8 mg, 45 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

[001878] Ejemplo 314

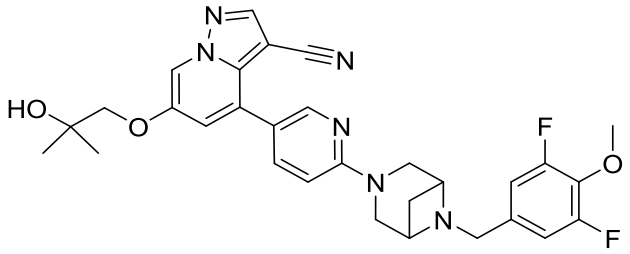


[001879] 4-(6-(6-((4-etiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001880] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 52 mg, 0,109 mmol) y 4-etil-2-tiazolcarboxaldehído (46,1 µl, 0,327 mmol) en DCE (1,09 ml) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (139 mg, 0,654 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó 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 diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, luego se extrajeron con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (15,8 mg, 27 % de rendimiento). MS

(apci) m/z = 530,3 (M+H).

[001881] **Ejemplo 315**

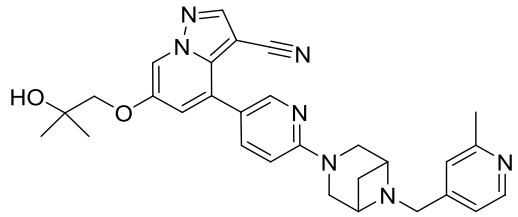
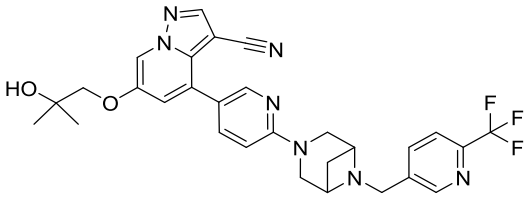
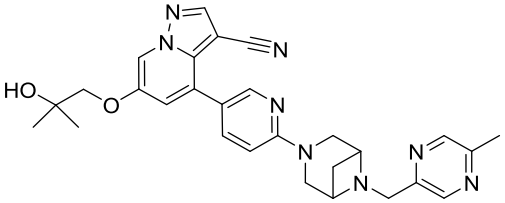
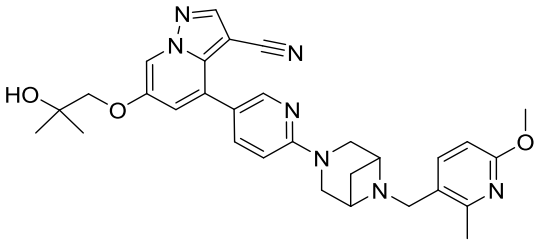
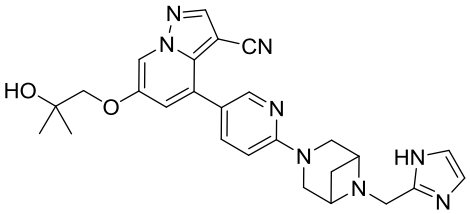
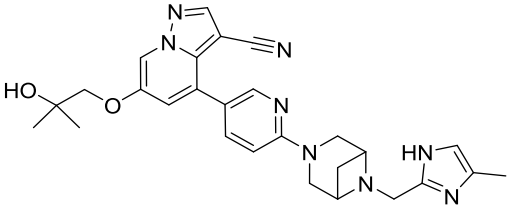


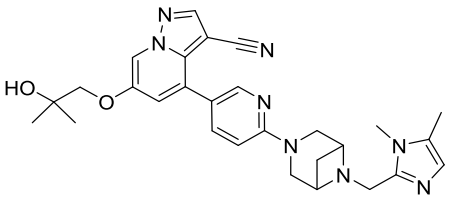
[001882] 4-(6-(6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001883] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 22 mg, 0,046 mmol) en DCE (230 µl) se trató secuencialmente con 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído (7.932 mg, 0,04608 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (29,3 mg, 0,138 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (13,9 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

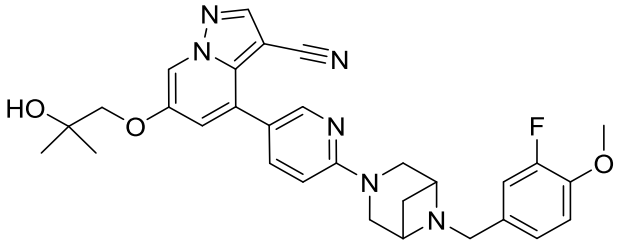
[001884] Los compuestos de la Tabla **X** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 315**, reemplazando el 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Las duraciones de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementarias se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante 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. Las condiciones de preparación básicas incluyeron la disolución de la sal de TFA en MeOH (1 ml), la filtración a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO_3, 100 mg), el enjuague con MeOH hasta que no hubiera producto mediante UV, la concentración del filtrado al vacío, y el posterior azeotropado de agua residual con Et_2O para obtener limpiamente el compuesto del título en la forma de base libre.

Tabla X

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
316		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
317		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	564,2 (M+H)
318		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metilpirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,25 (M+H)
319		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,3 (M+H)
320		4-(6-(6-((1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	485,2 (M+H)
321		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
322		4-(6-(6-((1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)

[001885] **Ejemplo 323**



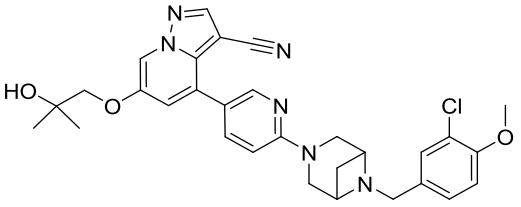
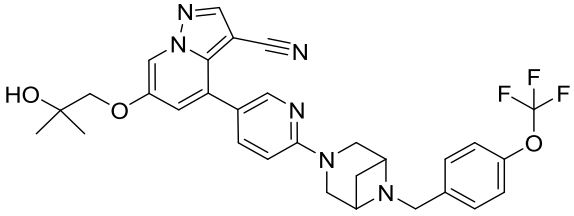
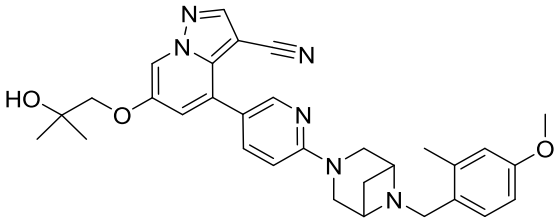
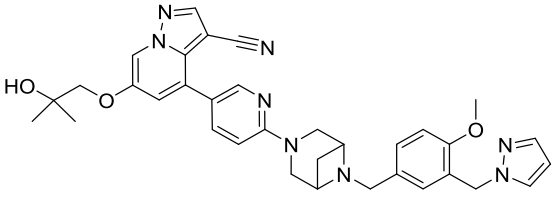
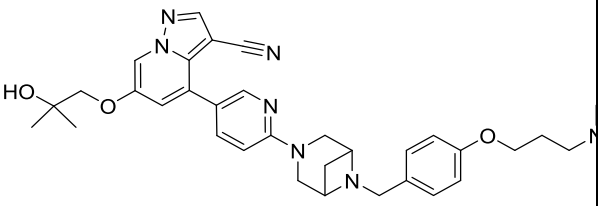
[001886] 4-(6-(6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

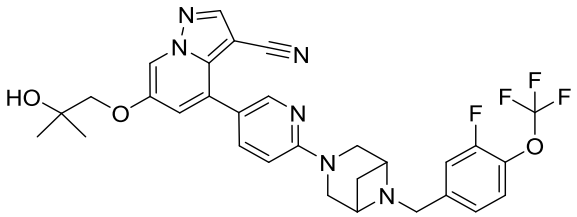
[001887] Una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 32,2 mg, 0,0675 mmol) en DCM (675 µl) y DIEA (29,4 µl, 0,169 mmol) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, luego se trató secuencialmente con 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (20,8 mg, 0,135 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (42,9 mg, 0,202 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de un filtro de jeringa (0,45 µm), se enjuagó con DCM hasta que no se detectó ningún material UV activo adicional en el enjuague de DCM. Los enjuagues de DCM combinados se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexano, luego 0-100 % de (2 % de NH_4OH/ 20 % de MeOH/ 78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (22,3 mg, 61 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 543,2 (M+H).

[001888] Los compuestos de la Tabla **Y** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 323**, reemplazando el 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y dichas duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante filtración por un filtro de jeringa y purificación cromatográfica con el uso de

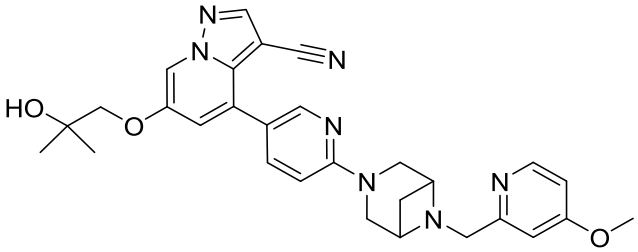
un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla Y

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
324		4-(6-(6-(3-cloro-4-metoxibencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	559,2 (M+H)
325		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	579,2 (M+H)
326		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxi-2-metilbencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	539,2 (M+H)
327		4-(6-(6-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	605,3 (M+H)
328		4-(6-(6-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)bencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	596,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
329		4-(6-(6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	597,2 (M+H)

[001889] **Ejemplo 330**



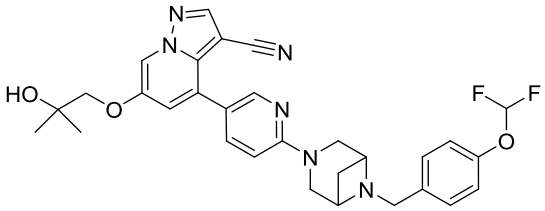
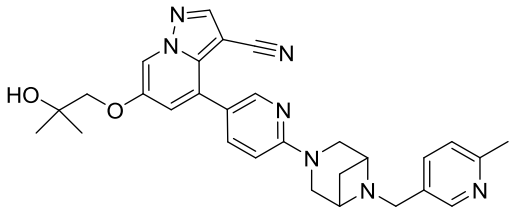
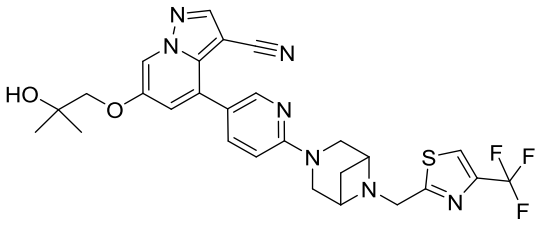
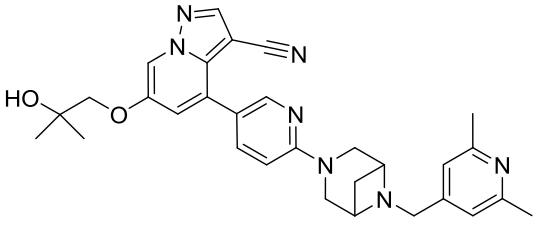
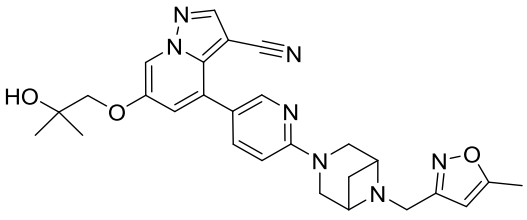
[001890] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

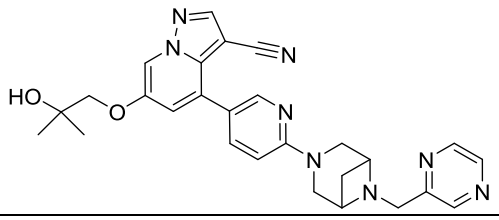
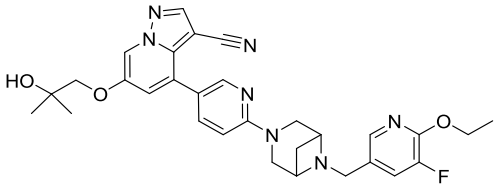
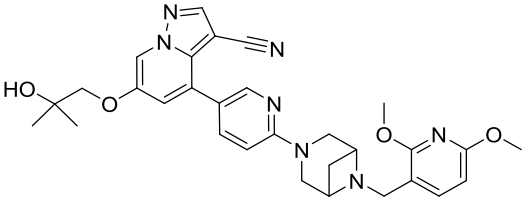
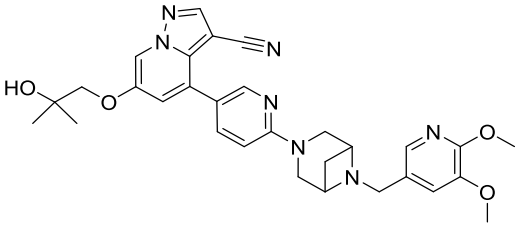
[001891] Una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 30,1 mg, 0,0631 mmol) y DIEA (27,5 µl, 0,158 mmol) en DCM (631 µl) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató secuencialmente con 4-metoxipicolinaldehído (8,65 mg, 0,0631 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (26,7 mg, 0,126 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con una cantidad mínima de DCM, luego se agregó por goteo MeOH hasta la mezcla se volvió homogénea. La solución de DCM/MeOH se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexano, luego 0-100 % de (2 % de NH_4OH/ 20 % de MeOH/ 78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (27,2 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

[001892] Los compuestos de la Tabla **Z** se prepararon y se elaboraron con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 330**, reemplazando el 4-metoxipicolinaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y dichas duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron ya sea mediante purificación cromatográfica directa con el uso de un eluyente del gradiente

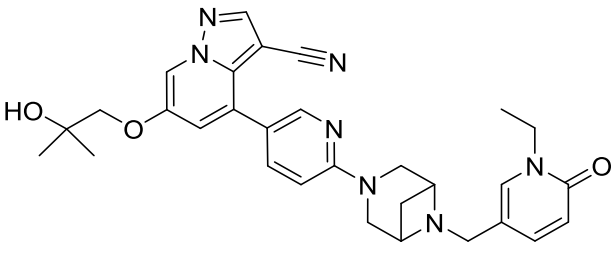
adecuado o (*****) indica que la purificación cromatográfica con un eluyente adecuado fue precedida por una preparación acuosa de la reacción, que consistía en la dilución con DCM, la extracción con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, el secado de los extractos orgánicos en $MgSO_{4(s)}$, la filtración y la concentración al vacío.

Tabla Z

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
331		4-(6-(6-(4-(difluorometoxi)bencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	561,2 (M+H)
332		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
333		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-(trifluorometil)tiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	570,2 (M+H)
334		4-(6-(6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
335		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
336		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirazin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	497,2 (M+H)
337		4-(6-(6-((6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	558,3 (M+H)
338		4-(6-(6-((2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	556,3 (M+H)
339		4-(6-(6-((5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	556,3 (M+H)

[001893] **Ejemplo 340**



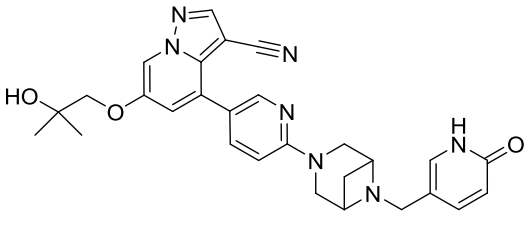
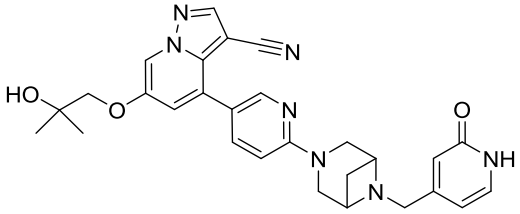
[001894] 4-(6-(6-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

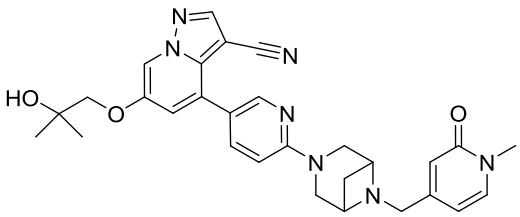
[001895] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario**

P43; 50 mg, 0,105 mmol) en DCM (524 µl) y TEA (43,8 µl, 0,314 mmol) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató secuencialmente con 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (23,7 mg, 0,157 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (44,4 mg, 0,209 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se introdujeron 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído y $NaBH(AcO)_3$ adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con agua (3 x 1 ml). Los extractos acuosos combinados se extrajeron con DCM (1 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se hicieron pasar a través de una frita del PS y se concentraron al vacío para retirar la mayor parte del solvente (alrededor de 1 ml restante). La solución se diluyó con heptano (1 ml), para formar una suspensión. La suspensión se filtró al vacío y se enjuagó con heptano adicional (3 x 1 ml). Los sólidos se recolectaron y se secaron al aire para obtener el compuesto del título (9,2 mg, 16 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

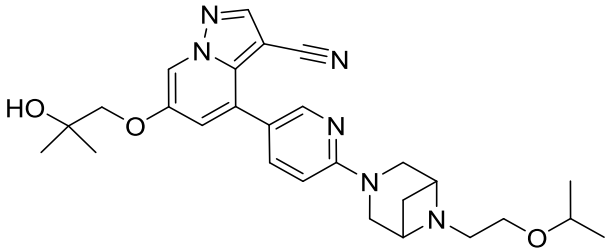
[001896] Los compuestos de la Tabla **AA** se prepararon, se elaboraron y se purificaron con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 340**, reemplazando el 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y dichas duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la filtración con el uso de heptano o MTBE como el solvente de enjuague.

Tabla AA

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
341		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)
342		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
343		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)

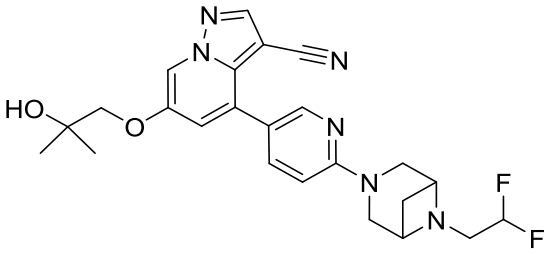
[001897] **Ejemplo 344**



[001898] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-isopropoxietil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001899] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) en DMSO (419 µl) se trató con 2-(2-bromoetoxi)propano (21,0 mg, 0,126 mmol) y TEA (28,4 µl, 0,209 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C, luego durante 16 h más a 70 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexano, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6,1 mg, 28 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,3 (M+H).

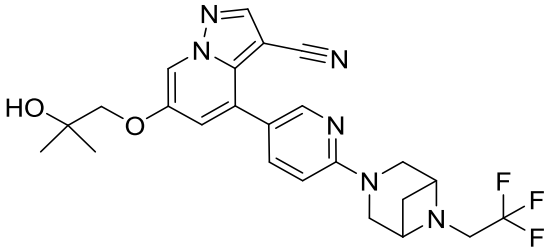
[001900] **Ejemplo 345**



[001901] 4-(6-(6-(2,2-difluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001902] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 31,3 mg, 0,0656 mmol) en DMF (656 µl) se trató con DIEA (57,1 µl, 0,328 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se agregó 2,2-difluoroetil trifluorometansulfonato (70,2 mg, 0,328 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con Et_2O (40 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se secaron al vacío a través de una almohadilla de Celite® 545 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una mínima cantidad de DCM, y luego se agregó por goteo MeOH para crear una solución homogénea que se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexano, luego 0-100 % de (2 % de NH_4OH/ 20 % de MeOH/ 78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (9,1 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

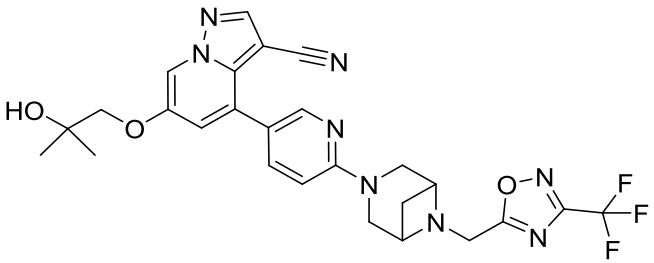
[001903] **Ejemplo 346**



[001904] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001905] El compuesto del título (17,6 mg, 51 % de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento, una elaboración y una purificación similares a los descritos para el **Ejemplo 345**, reemplazando 2,2-difluoroetil trifluorometansulfonato por 2,2,2-trifluoroetil triflato. MS (apci) m/z = 487,2 (M+H).

[001906] **Ejemplo 347**

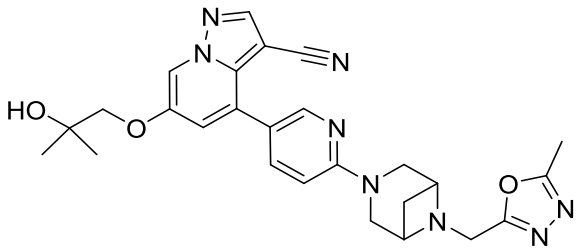


[001907] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001908] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-

hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 33,2 mg, 0,0695 mmol) en DMF (695 µl) se trató con DIEA (60,6 µl, 0,348 mmol), luego se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de agregar 5-(clorometil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (64,9 mg, 0,348 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (40 ml), luego se extrajo con agua (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se secaron al vacío a través de una almohadilla de Celite® 545 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexano, luego 0-100 % de (2 % de NH_4OH/ 20 % de MeOH/ 78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (22,2 mg, 58 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

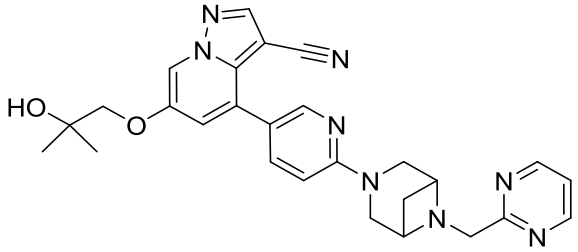
[001909] Ejemplo 348



[001910] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001911] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) en DMSO (837,9 µl) se trató con $Cs_2CO_{3(s)}$ (54,60 mg, 0,1676 mmol) y 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (5.553 mg, 0,04189 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en DCM (1 ml) y agua (5 ml), y luego se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 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 0-100 % de DCM en hexano, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (10,06 mg, 46 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

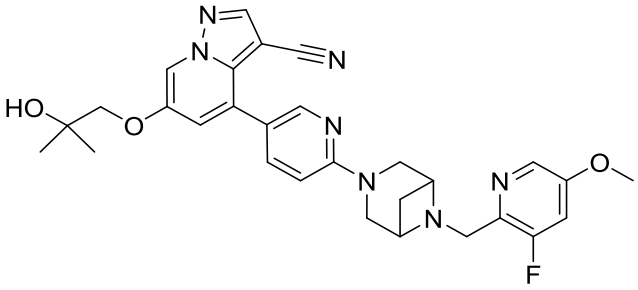
[001912] **Ejemplo 349**



[001913] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirimidin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001914] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 40 mg, 0,084 mmol) en DMF (170 µl) se trató con 2-(clorometil)pirimidina clorhidrato (0,015 g, 0,092 mmol) y TEA (58 µl, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C, luego durante 16 h más a 70 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (2 ml) y se agitó vigorosamente. La suspensión resultante se filtró al vacío a través de una membrana de *nylon*, y se enjuagaron los sólidos con agua (2 ml) y Et_2O (2 ml). Una vez que el enjuague de agua se hizo pasar a través del filtro y el Et_2O decantó desde la parte superior de los sólidos (alrededor de 5 min), los sólidos se disolvieron en EtOAc/MeOH y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (30 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[001915] **Ejemplo 350**

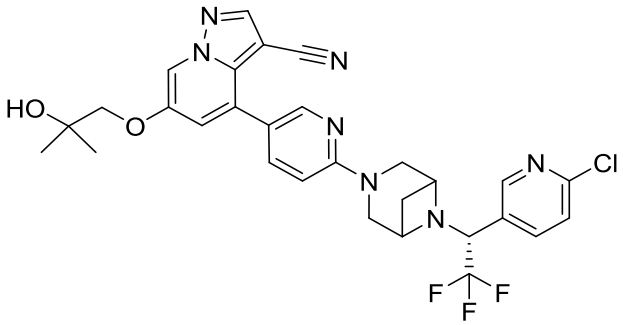


[001916] 4-(6-(6-((3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001917] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 25,2 mg, 0,0528 mmol) y (3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)metil metansulfonato (43,5 mg, 0,185 mmol) en DMSO (500 µl) se trató con DIEA (46,0 µl, 0,264 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a una temperatura de 70 °C. Después de

enfriarse hasta 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 compuesto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y luego 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 (9,5 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

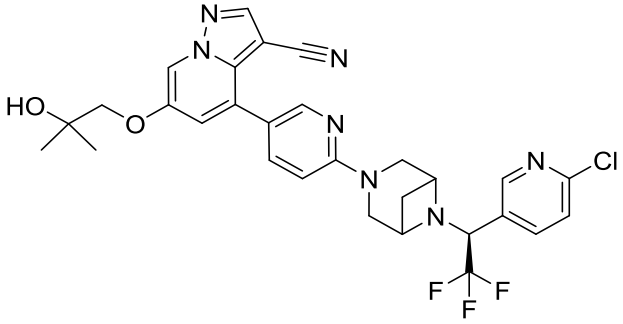
[001918] **Ejemplo 351**



[001919] 4-(6-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001920] Una mezcla de (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (43,2 mg, 0,204 mmol) y lutidina (25,1 µl, 0,216 mmol) en ACN (500 µl) se agitó durante 10 min a -42 °C (baño de enfriamiento de hielo seco/ACN). La mezcla fría se trató lentamente con Tf-O-Tf (35,3 µl, 0,210 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -42 °C antes de introducir una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P44**; 50 mg, 0,124 mmol) y DIEA (43,2 µl, 0,358 mmol) en DMA (500 µl**).** Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), luego mediante una segunda cromatografía en sílice (0-100 % de DCM en hexano, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (22 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 598,2 (M+H).

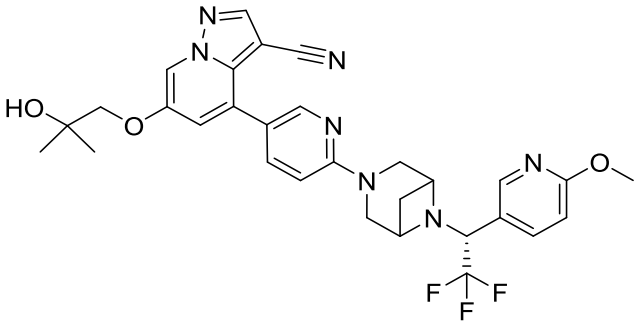
[001921] **Ejemplo 352**



[001922] 4-(6-(6-((S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001923] El compuesto del título (41 mg, 56 % de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 351,** reemplazando (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol por (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol. MS (apci) m/z = 598,2 (M+H).

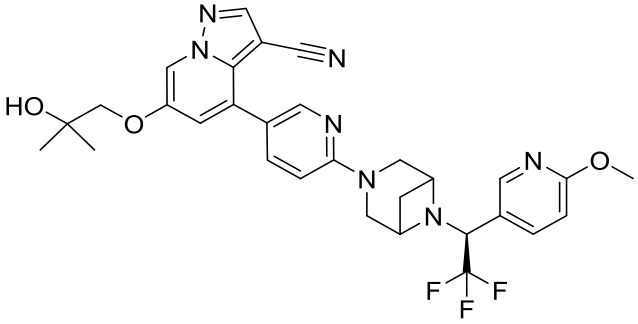
[001924] **Ejemplo 353**



[001925] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001926] Una solución de 4-(6-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 351**; 50 mg, 0,124 mmol) en MeOH (500 µl) se trató con 30 % en peso de NaOMe en MeOH (31,1 µl, 0,167 mmol), luego se agitó durante la noche a 70 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexano, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (18 mg, 91 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 594,2 (M+H).

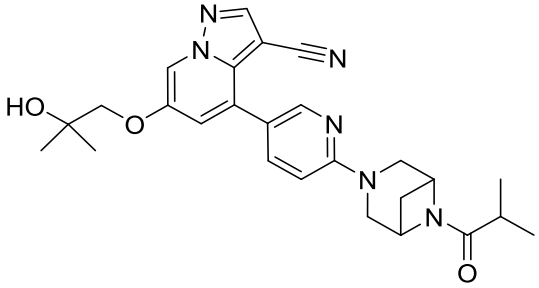
[001927] **Ejemplo 354**



[001928] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001929] El compuesto del título (7,42 mg, 75 % de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 353**, reemplazando 4-(6-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por 4-(6-(6-((S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 352**). MS (apci) m/z = 594,25 (M+H).

[001930] **Ejemplo 355**



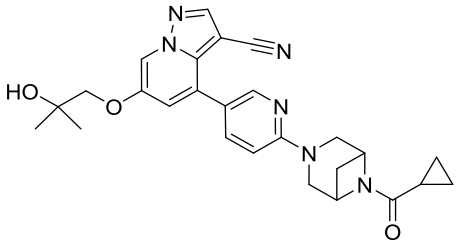
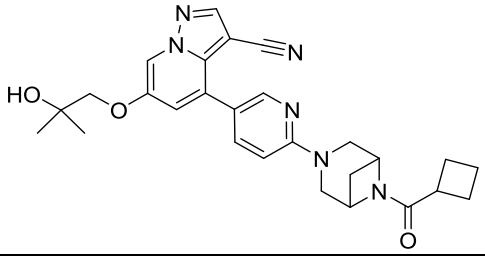
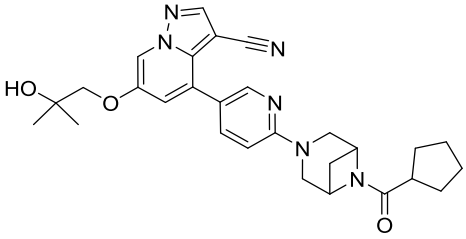
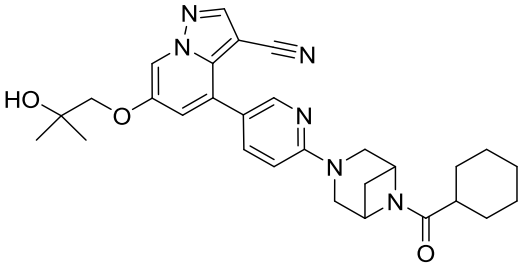
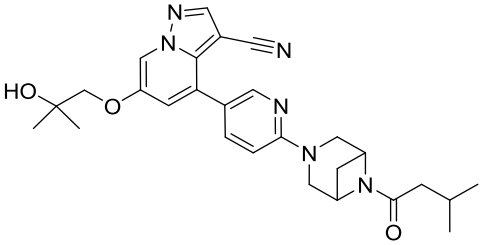
[001931] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-isobutiril-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001932] Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) y DIEA (36,5 µl, 0,209 mmol) en DCM (209 µl) se trató con cloruro de isobutirilo (4,91 mg, 0,0461 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, luego se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 50-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-20 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (9,31 mg, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

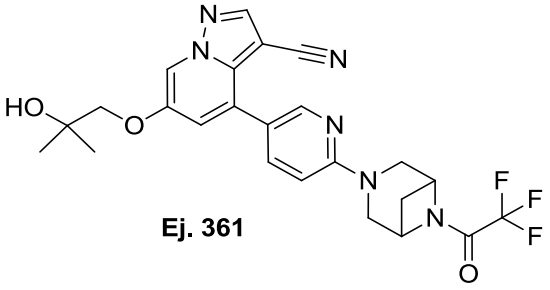
[001933] Los compuestos de la Tabla **BB** se prepararon y se purificaron con el

uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 355**, reemplazando el cloruro de isobutirilo por el cloruro ácido adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y dichas 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 BB

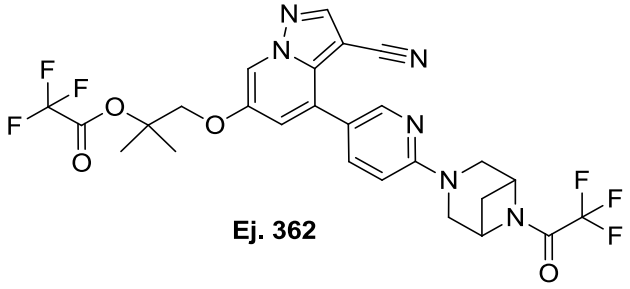
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
356		4-(6-(6-(ciclopropancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	473,2 (M+H)
357		4-(6-(6-(ciclobutancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	487,2 (M+H)
358		4-(6-(6-(ciclopentancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	501,3 (M+H)
359		4-(6-(6-(ciclohexancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	515,3 (M+H)
360		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-metilbutanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	489,3 (M+H)

[001934] **Ejemplo 361:** 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y **Ejemplo 362:** 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-ciano-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ilo



Ej. 361

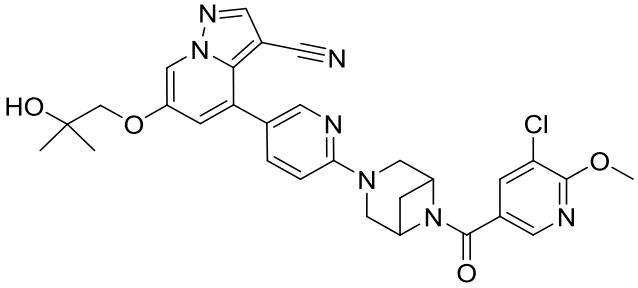
[001935]



Ej. 362

[001936] Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 50 mg, 0,105 mmol) en DCM (524 µl) se trató con TEA (43,8 µl, 0,314 mmol). La suspensión resultante se enfrió hasta un baño de hielo, luego se trató con anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (26,4 mg, 0,126 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-90 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener independientemente los compuestos del título que representaban productos mono- y diacopladores del material de inicio: **Ejemplo 361:** 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (18,3 mg, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H). **Ejemplo 362:** 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-ciano-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ilo (26,8 mg, 42 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 597,2 (M+H).

[001937] **Ejemplo 363**

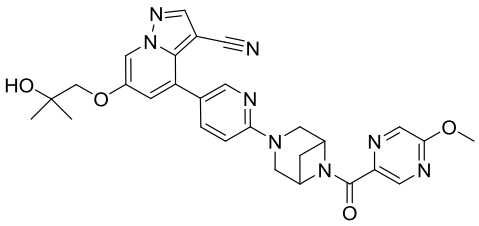
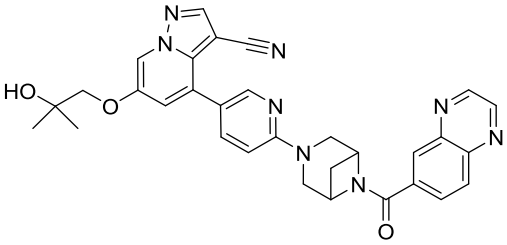
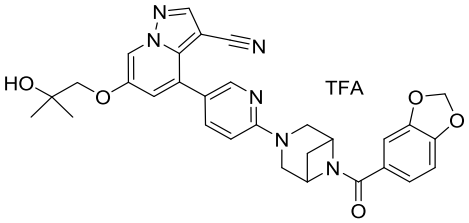
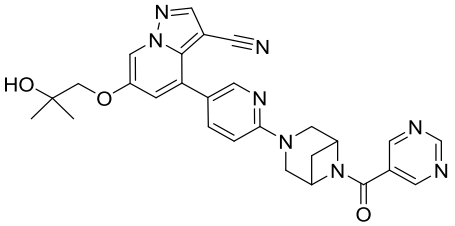
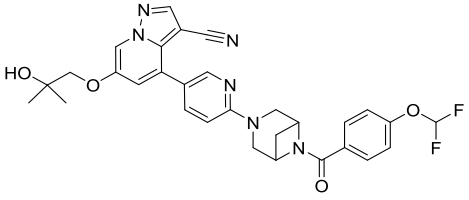


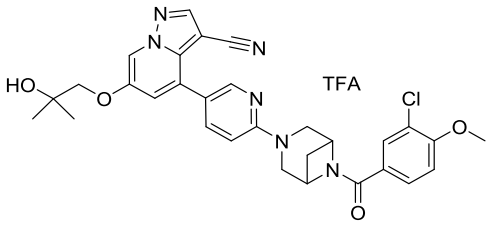
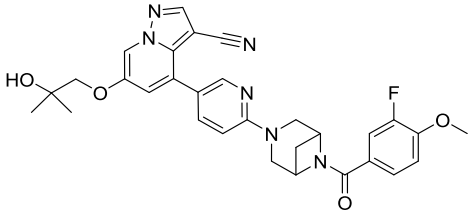
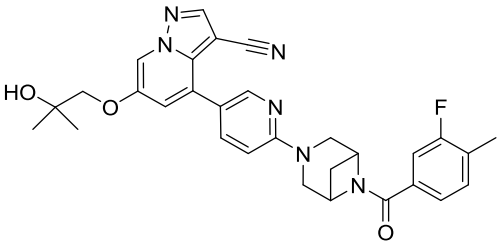
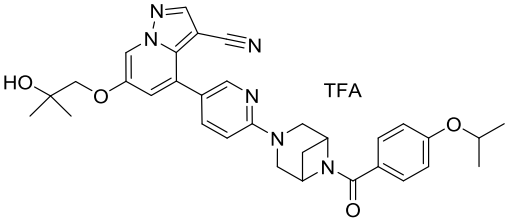
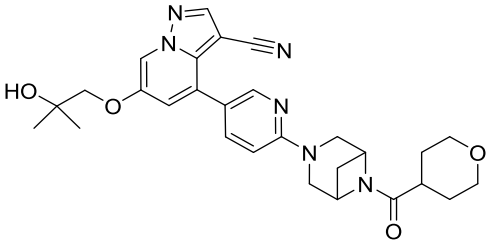
[001938] 4-(6-(6-(5-cloro-6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

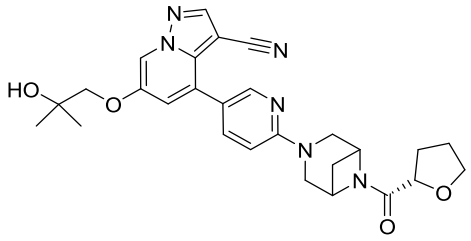
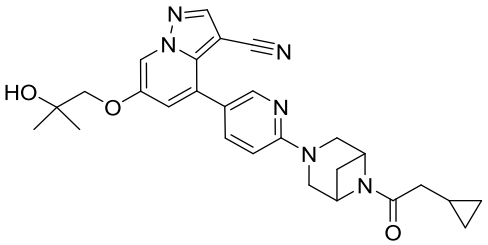
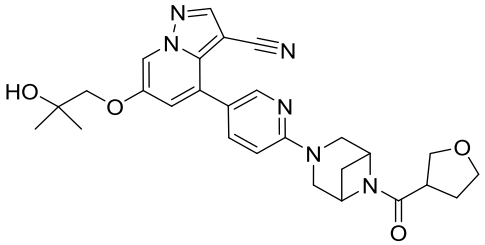
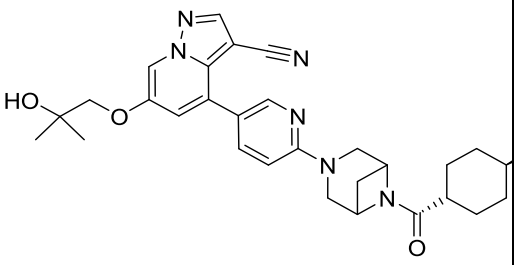
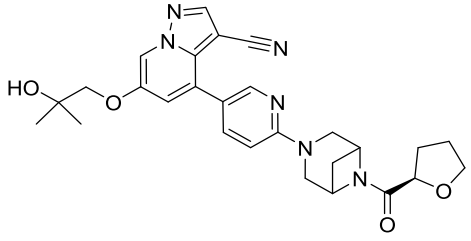
[001939] Una suspensión de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P43**; 50 mg, 0,105 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con ácido 5-cloro-6-metoxinicotínico (9,82 mg, 0,0524 mmol), HATU (23,9 mg, 0,0628 mmol) y DIEA (36,5 µl, 0,209 mmol). se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 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 (18,3 mg, 61 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H).

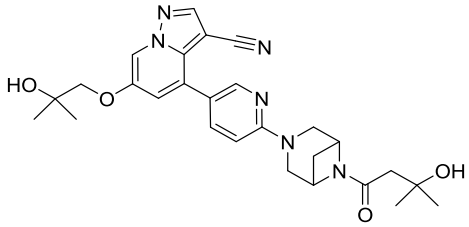
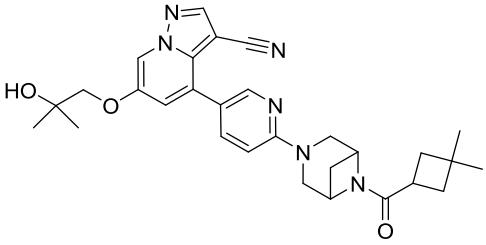
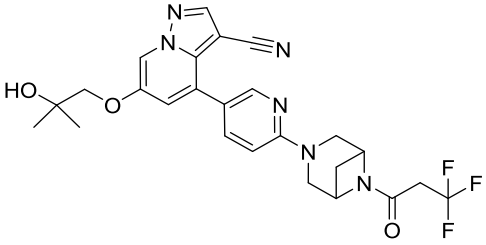
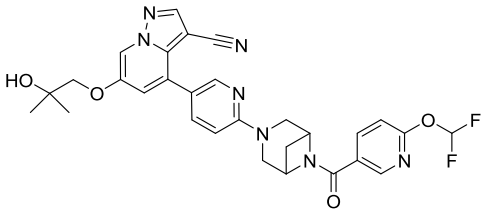
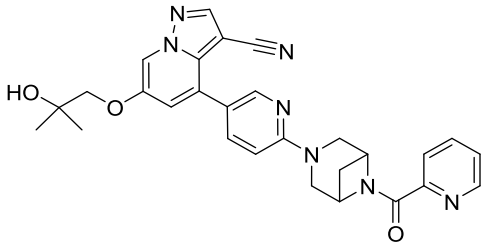
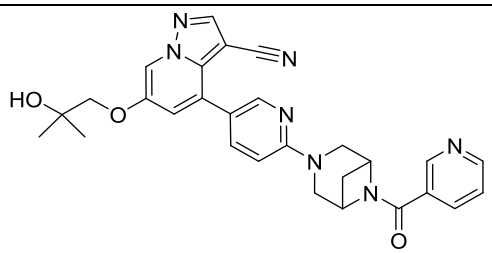
[001940] Excepto donde se indica (*****), los compuestos de la Tabla **CC** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 363**, reemplazando ácido 5-cloro-6-metoxinicotínico por el ácido carboxílico adecuado (1,0-1,2 equivalentes). Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Las duraciones de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementarias se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

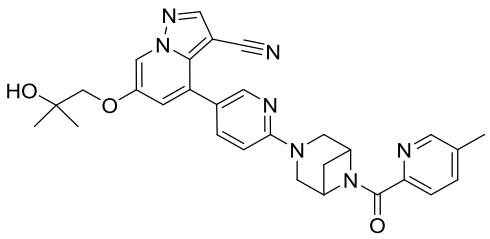
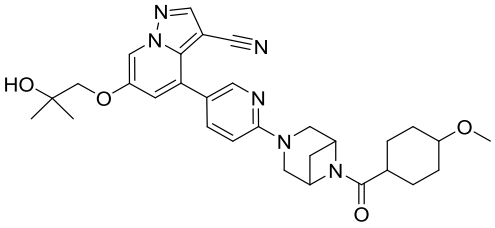
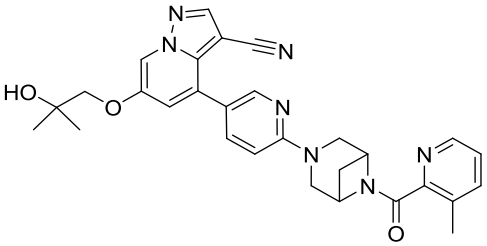
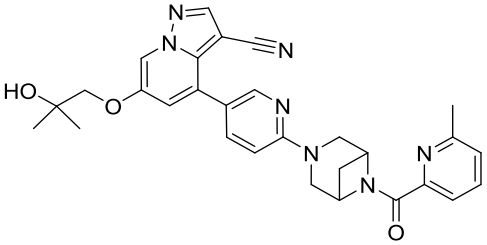
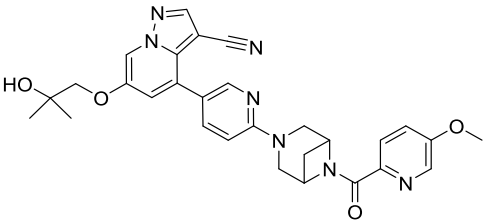
Tabla CC

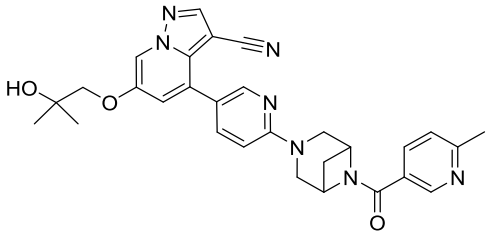
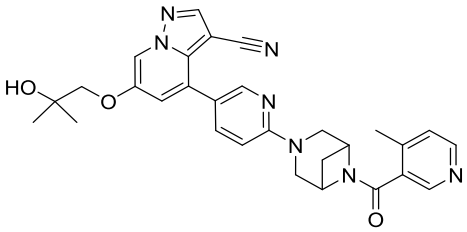
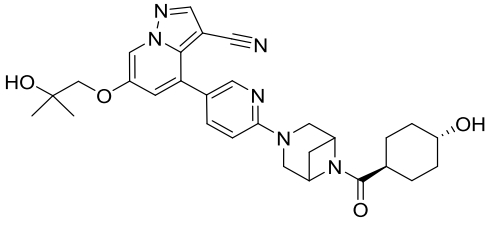
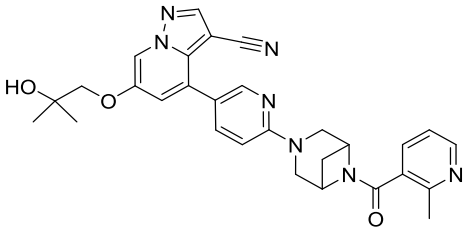
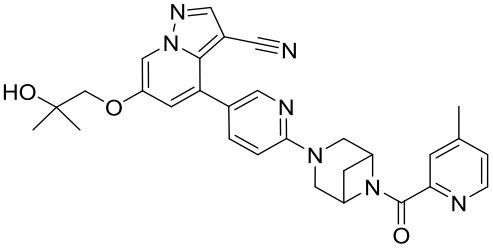
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
364		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxipirazin-2-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	541,2 (M+H)
365		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(quinoxalin-6-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	561,2 (M+H)
366		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	553,2 (M+H)
367		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirimidin-5-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,2 (M+H)
368		4-(6-(6-(4-(difluorometoxi)benzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	575,2 (M+H)

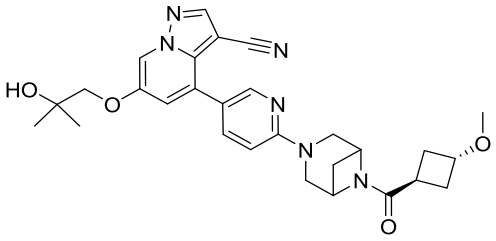
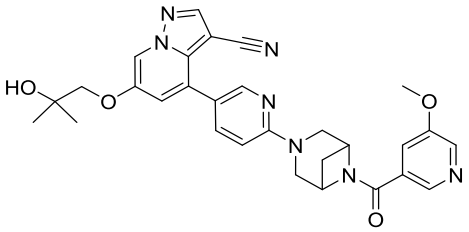
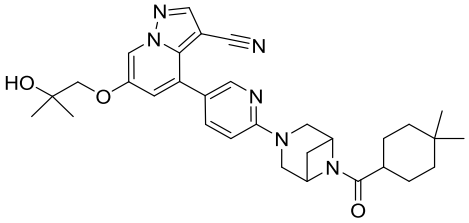
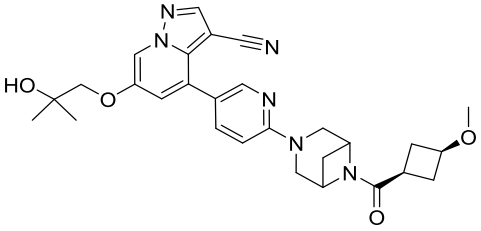
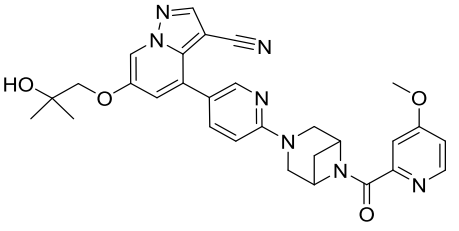
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
369		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(6-(3-cloro-4-metoxibenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	573,2 (M+H)
370		4-(6-(6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	557,2 (M+H)
371		4-(6-(6-(3-fluoro-4-metilbenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	541,2 (M+H)
372		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-isopropoxibenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	567,25 (M+H)
373		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,4 (M+H)

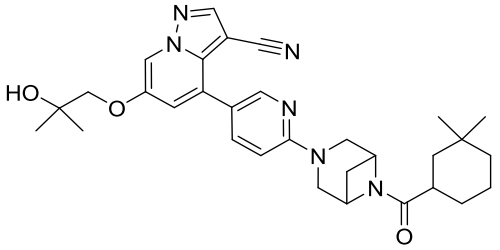
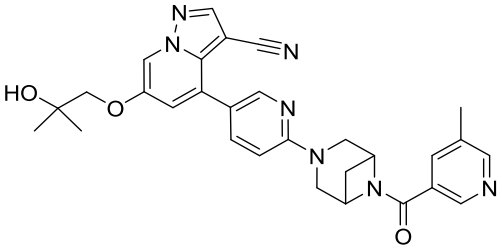
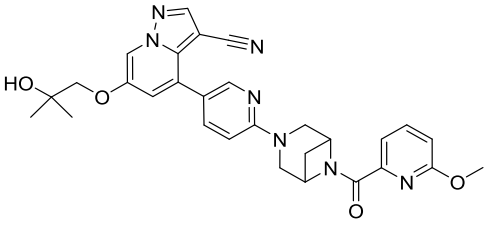
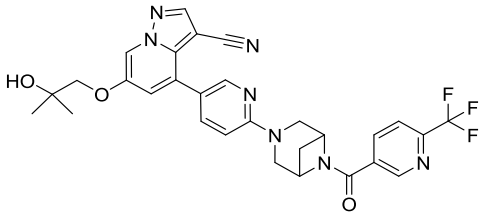
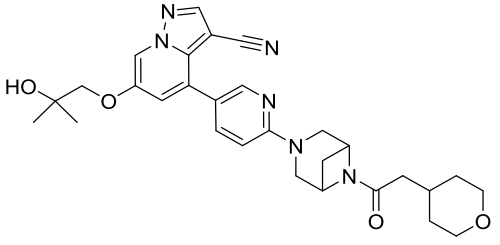
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
374		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,3 (M+H)
375		4-(6-(6-(2-ciclopropilacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	487,3 (M+H)
376		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,25 (M+H)
377		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1r,4r)-4-metilciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	529,3 (M+H)
378		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,25 (M+H)

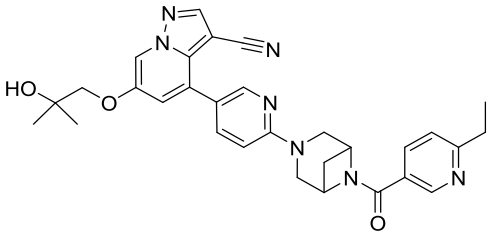
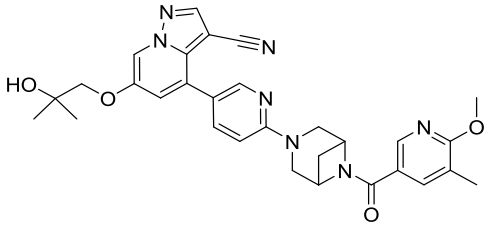
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
379		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	505,25 (M+H)
380		4-(6-(6-(3,3-dimetilciclobutan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	515,3 (M+H)
381		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3,3,3-trifluoropropanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	515,2 (M+H)
382		4-(6-(6-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	576,2 (M+H)
383		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-picolinoil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
384		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-nicotinoil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,25 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
385		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
386		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxiciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	545,3 (M+H)
387		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
388		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
389		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxipicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
390		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,25 (M+H)
391		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
392		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,3 (M+H)
393		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
394		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)

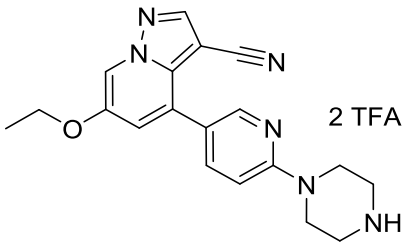
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
395		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,2 (M+H)
396		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)
397		4-(6-(6-(4,4-dimetilciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	543,3 (M+H)
398		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1s,3s)-3-metoxiciclobutan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,3 (M+H)
399		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxipicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
400		4-(6-(6-(3,3-dimetilciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	543,3 (M+H)
401		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
402		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)
403		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	578,2 (M+H)
404		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
405		4-(6-(6-(6-etilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	538,3 (M+H)
406		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxi-5-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	554,2 (M+H)

***** El **Ejemplo 406** utilizó 3 equivalentes de HATU y utilizó una preparación acuosa que incluyó la extracción de la mezcla de reacción con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado antes de la purificación cromatográfica.

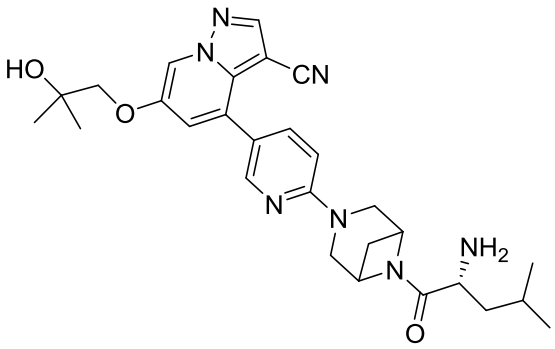
[001941] **Ejemplo 407**



[001942] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001943] Una solución de ter-butil 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 29**; 413 mg, 0,921 mmol) en DCM (8 ml) se trató con TFA (2 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[001944] **Ejemplo 408**

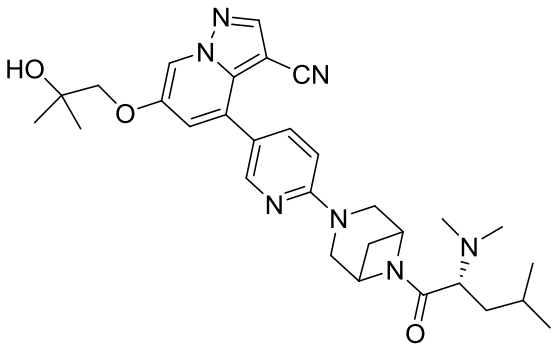


[001945] 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001946] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((2R)-1-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato. Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 60 mg, 0,126 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con (ter-butoxicarbonil)-D-leucina (32,0 mg, 0,138 mmol), HATU (57,3 mg, 0,151 mmol) y DIEA (57,3 µl, 0,503mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 50-100 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (75 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 618,4 (M+H).

[001947] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((2R)-1-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato (Etapa 1; 75 mg, 0,12 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de concentrarse al vacío, la mezcla de 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). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-10 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (44, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

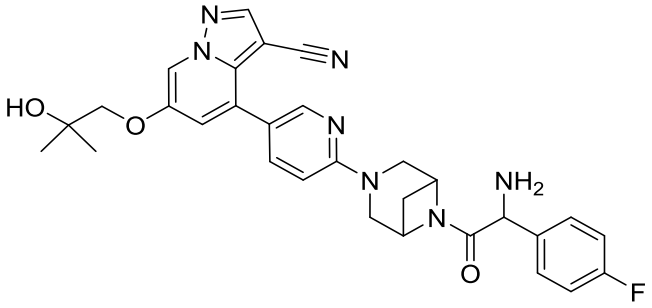
[001948] **Ejemplo 409**



[001949] 4-(6-(6-(dimetil-D-leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001950] Una mezcla de 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 408**; 40 mg, 0,0773 mmol) y formaldehído (57,5 µl, 0,773 mmol) en DCM (773 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (81,9 mg, 0,386 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó 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 recolectaron, se trataron con $NaHCO_3$ saturado y se extrajeron con 20 % de IPA en DCM. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 2-5 % de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (23 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

[001951] **Ejemplo 410**



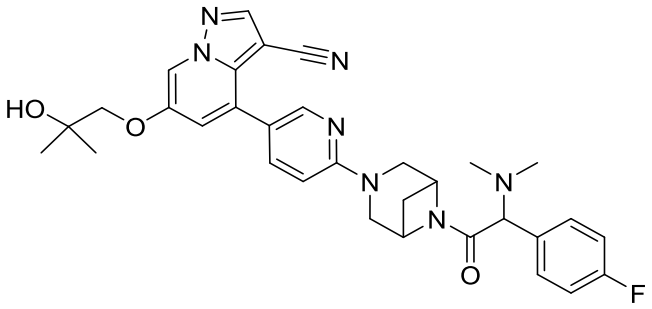
[001952] 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001953] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((1R)-2-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato. Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-

3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 100 mg, 0,209 mmol), ácido (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (56,4 mg, 0,209 mmol) y HATU (240 mg, 0,628 mmol) en DMF (1,05 ml) se trató con DIEA (146 µl, 0,838 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de $CHCl_3$/MeOH con 0-1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (137,36 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 656,2 (M+H).

[001954] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((1R)-2-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato (Etapa 1; 137,36 mg, 0,209 mmol) en DCM (418 µl) se trató con TFA (161 µl) y se agitó durante 70 min a temperatura ambiente. Después de concentrarse al vacío, la mezcla de reacción se purificó primero mediante cromatografía en sílice (con el uso de $CHCl_3$/MeOH con 0-1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente), luego mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), luego nuevamente mediante cromatografía en sílice (5-10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (112,6 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 556,2 (M+H).

[001955] **Ejemplo 411**

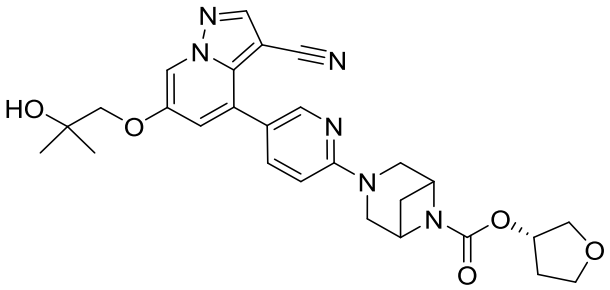


[001956] 4-(6-(6-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001957] Una mezcla de 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 410**; 102 mg, 0,184 mmol) en DCM (1,8 ml) se trató

secuencialmente con formaldehído (82,7 µl, 1,10 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (195 mg, 0,918 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de $CHCl_3$/MeOH con 0-1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título semipuro. El material semipuro se suspendió en DCM, se trituró con hexanos, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (24,6 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 584,3 (M+H).

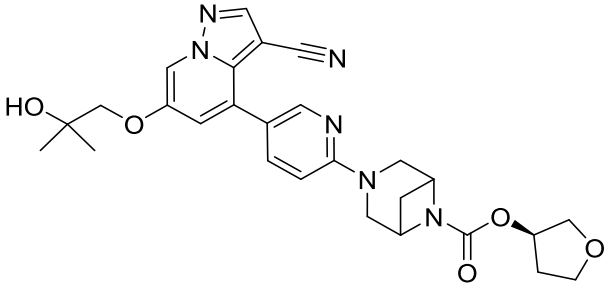
[001958] **Ejemplo 412**



[001959] (S)-tetrahidrofuran-3-il 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001960] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P44**; 50 mg, 0,12 mmol) en DCM (618 µl) se trató secuencialmente con carbonocloridato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (20 mg, 0,14 mmol) y TEA (17 µl, 0,12 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-50 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 DCM:iPrOH (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 (64 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

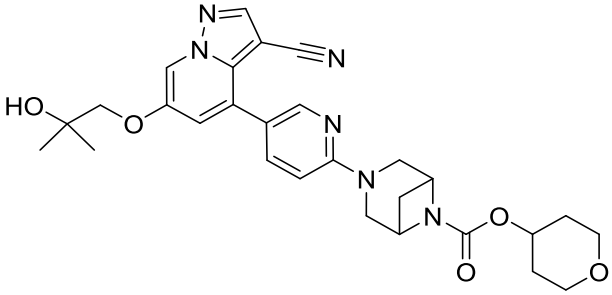
[001961] **Ejemplo 413**



[001962] (R)-tetrahidrofuran-3-il 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001963] El compuesto del título (64 mg, 99 % de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 412,** reemplazando carbonocloridato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo por carbonocloridato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo. MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

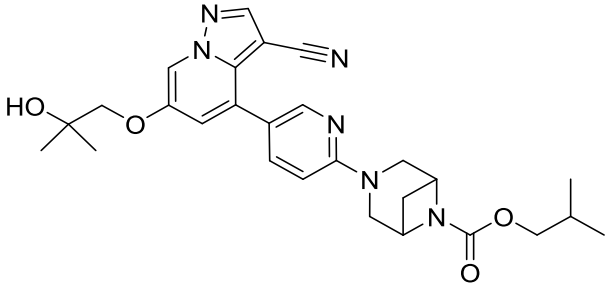
[001964] **Ejemplo 414**



[001965] tetrahidro-2H-piran-4-il 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

[001966] El compuesto del título (60 mg, 90 % de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 412,** reemplazando carbonocloridato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo por carbonocloridato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo. MS (apci) m/z = 533,3 (M+H).

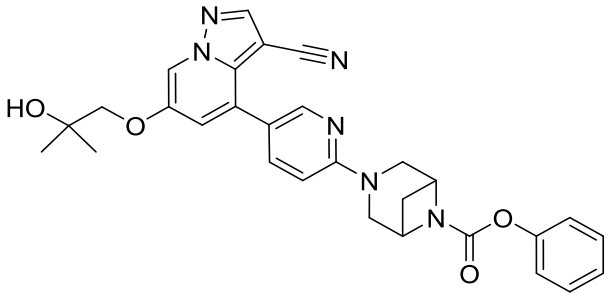
[001967] **Ejemplo 415**



[001968] isobutil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato

[001969] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) en DCM (400 µl) se trató con TEA (29,2 µl, 0,12 mmol) y carbonocloridato de isobutilo (17,2 mg, 0,126 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en DCM y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con DCM (3x). 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 (con el uso de 0-25 % de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (15,4 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[001970] **Ejemplo 416**

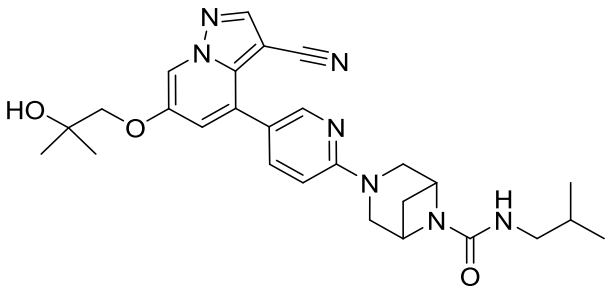


[001971] fenil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato

[001972] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento, una preparación y una purificación similares a los descritos para el **Ejemplo 415**, reemplazando carbonocloridato de isobutilo (3 equivalentes) por carbonocloridato de fenilo (1 equivalente) y reemplazando TEA (5 equivalentes) por DIEA (10 equivalentes). Adicionalmente, la duración de la reacción se extendió hasta 4 h. Después de una preparación similar y cromatografía en sílice (0-25 % de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente), el compuesto del título se aisló

limpiamente (20 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

[001973] **Ejemplo 417**



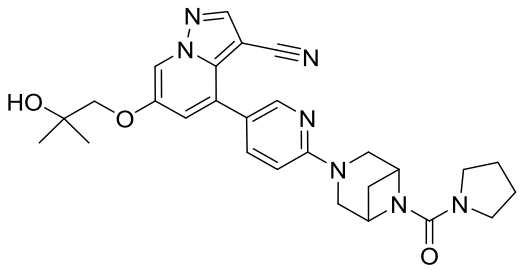
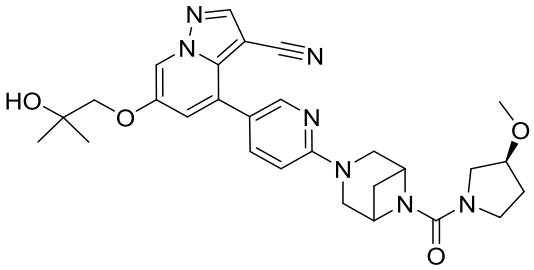
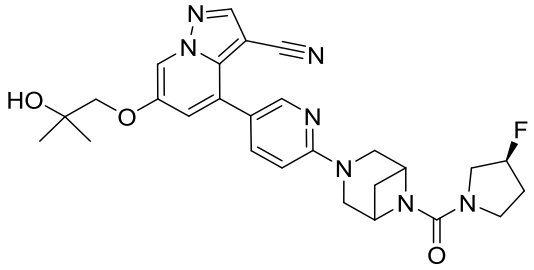
[001974] 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida

[001975] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 32,6 mg, 0,0806 mmol) en DMA (403 µl) se trató con DIEA (140 µl, 0,12 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (19,5 mg, 0,0967 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, permitiendo la formación de 4-nitrofenil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato**.** La mezcla de reacción se trató con 2-metilpropan-1-amina (40 µl, 0,40 mmol), y se agitó durante 21 h a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron 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). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se extrajeron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos se volvieron a extraer con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (18,2 mg, 45 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

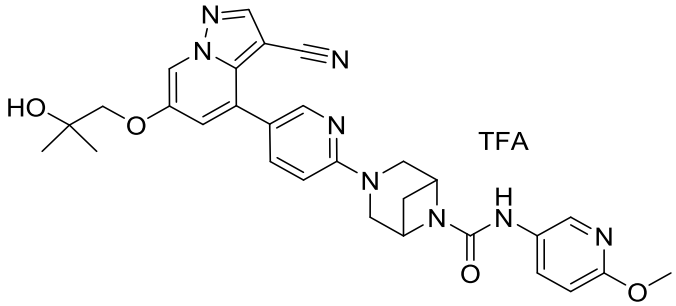
[001976] Los compuestos de la Tabla **DD** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 417**, reemplazando la 2-metilpropan-1-amina en el acoplador de urea por la amina adecuada, y se usó DMF en lugar de DMA. Todas las reacciones se monitorearon hasta completarse mediante LCMS, y dichos tiempos de reacción se ajustaron de manera acorde. Las reacciones se inactivaron con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado, y luego mediante una preparación acuosa similar

a la descrita en el **Ejemplo 417**. Los compuestos del título se aislaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-25 % de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente), y se omitió la preparación acuosa luego de la cromatografía.

Tabla DD

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
418		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	502,3 (M+H)
419		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((S)-3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	532,3 (M+H)
420		4-(6-(6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	520,3 (M+H)

[001977] **Ejemplo 421**

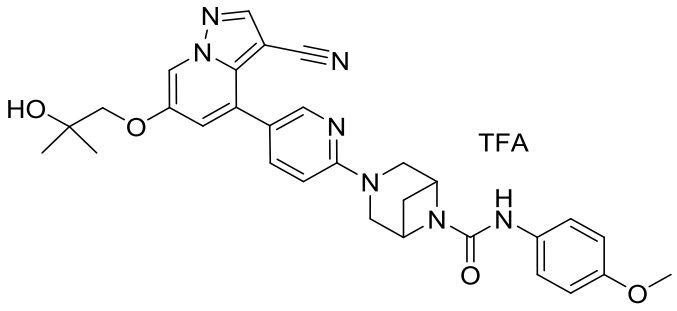


[001978] 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida

[001979] Una solución a 0 °C de trifosgeno (18,6 mg, 0,0628 mmol) en DCM (250

µl) se trató con DIEA (72,4 µl, 0,419 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (9,75 mg, 0,0786 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P43**; 25 mg, 0,0524 mmol) se agregó a la solución fría (0 °C). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x) en una columna del separador de fases Biotage. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y 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 limpiamente el compuesto del título (13,4 mg, 46 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

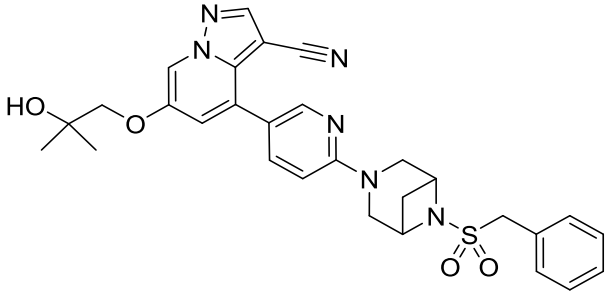
[001980] Ejemplo 422



[001981] 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(4-metoxifenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida**.**

[001982] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 30 mg, 0,0628 mmol) en DMA (750 µl) se trató con TEA (43,8 µl, 0,314 mmol) y 1-isocianato-4-metoxibenceno (14,1 g, 0,0943 mmol). Después de agitar durante 2 h a 50 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con agua. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con DCM (3x), y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y 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 limpiamente el compuesto del título (27 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

[001983] **Ejemplo 423**

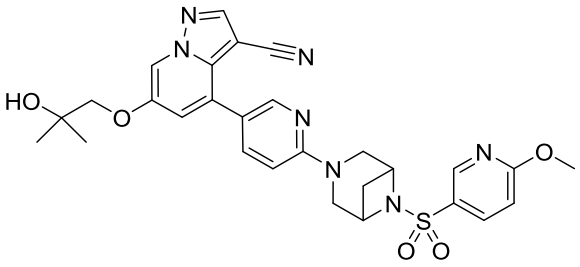
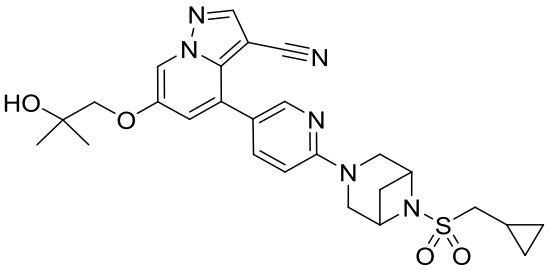
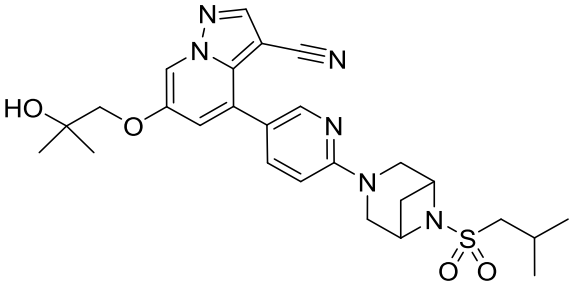
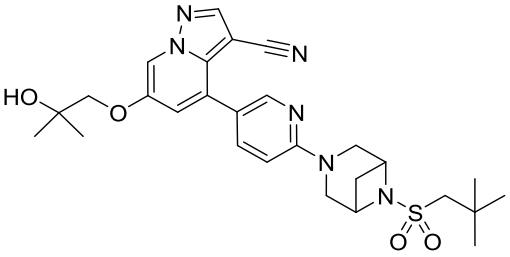


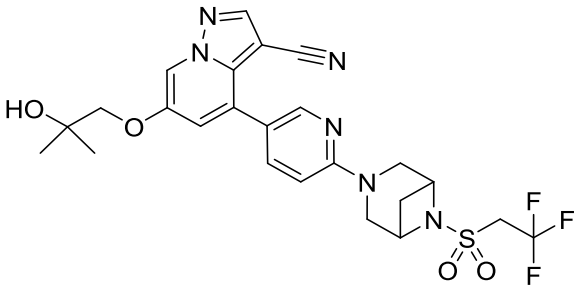
[001984] 4-(6-(6-(bencilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001985] Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 26,0 mg, 0,0545 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con TEA (29,6 µl, 0,218 mmol) y cloruro de fenilmetansulfonilo (11,4 mg, 0,0599 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, se introdujeron secuencialmente TEA (29,6 µl, 0,218 mmol) y cloruro de fenilmetansulfonilo (11,4 mg, 0,0599 mmol) adicionales. La mezcla resultante se agitó durante 16 h 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 compuesto deseado se combinaron y se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 DCM:iPrOH (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 (25,2 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,2 (M+H).

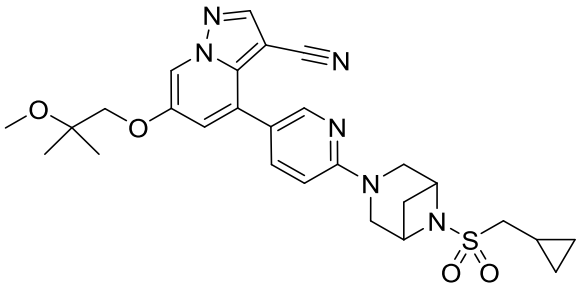
[001986] Los compuestos de la Tabla **EE** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 423**, reemplazando cloruro de fenilmetansulfonilo por el cloruro de sulfonilo adecuado, y cuando (*) indica que se reemplaza TEA por DIEA. Todas las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Las duraciones de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementarias 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. Después de la cromatografía se realizó una preparación básica descrita en el **Ejemplo 423** en preparaciones en donde un modificador ácido (por ejemplo, 0,1 % de TFA) se utilizó en las condiciones del eluyente del gradiente.

Tabla EE

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
424		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	576,2 (M+H)
425		4-(6-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	523,5 (M+H)
426		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(isobutilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	525,3 (M+H)
427		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(neopentilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	539,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
428		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	551,2 (M+H)

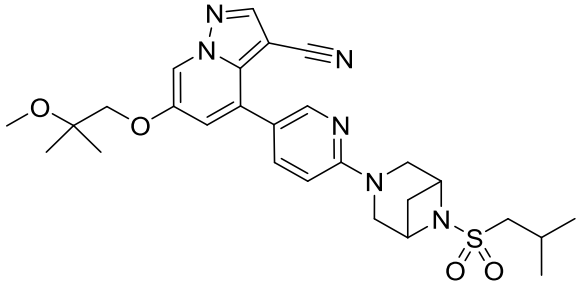
[001987] **Ejemplo 429**



[001988] 4-(6-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001989] A temperatura ambiente, 4-(6-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 425**; 8,9 mg, 0,0170 mmol) se agregó a una suspensión agitada de 60 % en peso de dispersión de NaH en aceite mineral (1,36 mg, 0,218 mmol) en DMF (500 µl). La mezcla resultante se trató con yodometano (1,17 µl, 0,0187 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$, luego 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). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 DCM:iPrOH (2x). 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 (6,2 mg, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

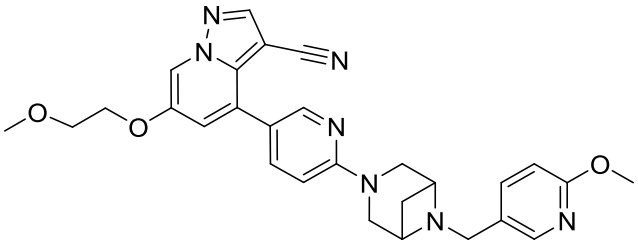
[001990] **Ejemplo 430**



[001991] 4-(6-(6-(isobutilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001992] El compuesto del título (6,6 mg, 35 % de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 429**, reemplazando 4-(6-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(isobutilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 426**). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

[001993] **Ejemplo 431**

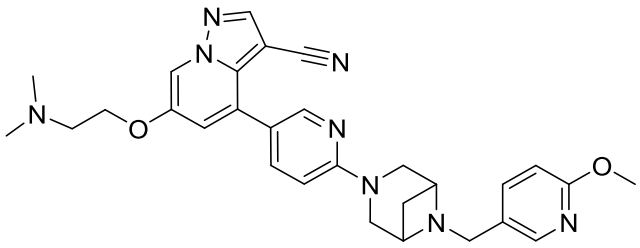


[001994] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001995] Una mezcla de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 30 mg, 0,066 mmol), $K_2CO_{3(s)}$ (11 mg, 0,079 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (11 mg, 0,079 mmol) en DMF (400 µl) se agitó durante la noche a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua (3x) 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 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 DCM y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos para

obtener limpiamente el compuesto del título (9,3 mg, 46 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

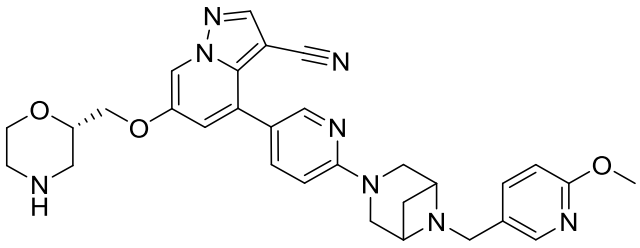
[001996] **Ejemplo 432**



[001997] 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001998] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 26,9 mg, 0,0593 mmol) en DMA (119 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (77,3 mg, 0,237 mmol) y (2-bromoetil)dimetilamina (8,9 mg, 0,083 mmol) luego se agitó durante la noche a 60 °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 combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se diluyó con 60-40 % de ACN/agua con 2 % de TFA, y la solución 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 MeOH (5 ml), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (1,2 mg, 4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd,1H), 7,60 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,78 (t, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,63 (d, 1H).

[001999] **Ejemplo 433**

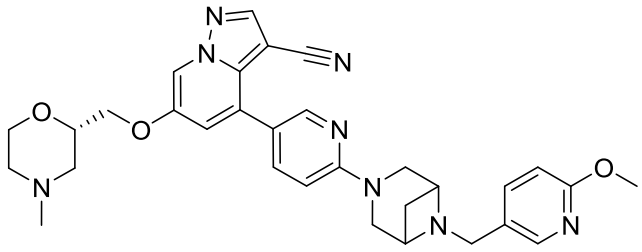


[002000] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002001] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 15,5 mg, 0,0342 mmol) en DMA (684 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (12,2 mg, 0,0376 mmol) y (S)-ter-butil 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato (14,4 mg, 0,0513 mmol), se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min entre reactivos, y luego nuevamente durante 1 min después de la adición de la amina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). El lavado acuoso se volvió a extraer con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (22,3 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 653,4 (M+H).

[002002] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (Etapa 1; 22,3 mg, 0,0342 mmol) en DCM (2,2 ml) se trató con TFA (2,63 ml) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 60-40 % de ACN/agua con 2 % de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se extrajeron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (10 ml) y DCM (2 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 (4,9 mg, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 553,3 (M+H).

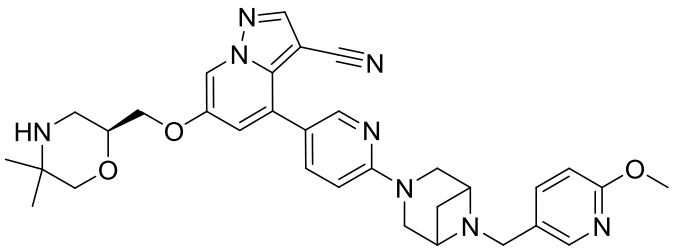
[002003] **Ejemplo 434**



[002004] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-

il)piridin-3-il)-6-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 433**; 10 mg, 0,0181 mmol) en DCM (0,362ml) () se trató secuencialmente con formaldehído (6,80 µl, 0,0905 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (38,4 mg, 0,181 mmol). Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 60-40 % de ACN/agua con 2 % de TFA, y la solución 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 MeOH y se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 para obtener el compuesto del título (4,1 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H).

[002005] **Ejemplo 435**



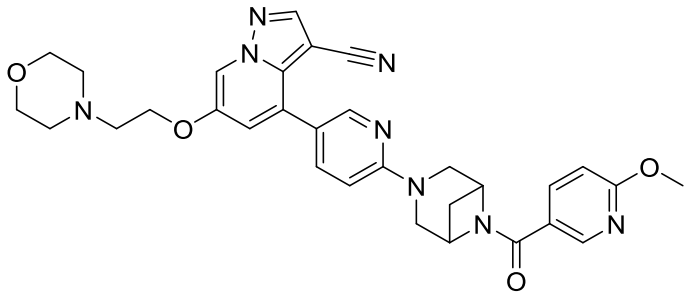
[002006] 6-(((S)-5,5-dimetilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002007] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 42 mg, 0,093 mmol) en DMF (464 µl) se trató secuencialmente con ter-butil (S)-5,5-dimetil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (30 mg, 0,093 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (76 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 36 h a temperatura ambiente, luego a 60 °C hasta que la reacción se había completado un 60 % mediante LCMS. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. 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 EtOAc en hexanos como el eluyente) para obtener el compuesto del título (6,5 mg, 10 % de rendimiento). 681,3 (M+H)

[002008] Etapa 2: Preparación de 6-(((S)-5,5-dimetilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-(6-

((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilato (Etapa 1; 6,5 mg, 0,0095 mmol) en 1:1 TFA:DCM (2 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción era: el residuo crudo se diluyó con 60-40 % de ACN/agua con 2 % de TFA, y la solución 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 disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 para obtener el compuesto del título. (4,1 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

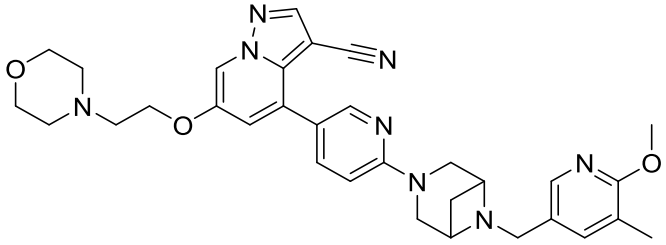
[002009] **Ejemplo 436**



[002010] 4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002011] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P76**; 40 mg, 0,090 mmol) en DCM (2,5 ml) se trató secuencialmente con ácido 6-metoxinicotínico (16,5 mg, 0,108 mmol), HATU (41,0 mg, 0,108 mmol) y DIEA (62,6 µl, 0,359 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se introdujo DIEA adicional (220 µl, 1,26 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en DCM (40 ml) y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado (40 ml). Los extractos se volvieron a extraer con DCM (3 x 25 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 0-10 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (19 mg, 36 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

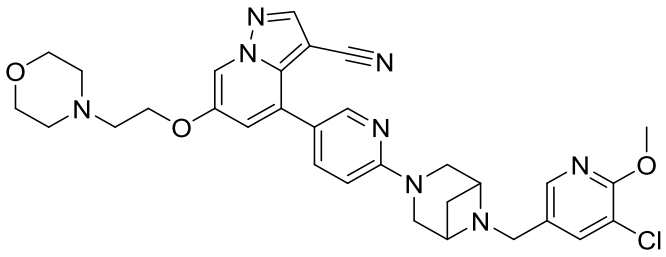
[002012] **Ejemplo 437**



[002013] 4-(6-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002014] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P76**; 41 mg, 0,061 mmol) y 6-metoxi-5-metilnicotinaldehído (21 mg, 0,14 mmol) en DCM (2ml)() se trató con $NaBH(AcO)_3$ (39 mg, 0,18 mmol). Después de agitar durante 5 d a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en agua y DCM, luego se extrajo con DCM (3x). 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 0-20 % MeOH en DCM con 0,2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (22 mg, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

[002015] **Ejemplo 438**

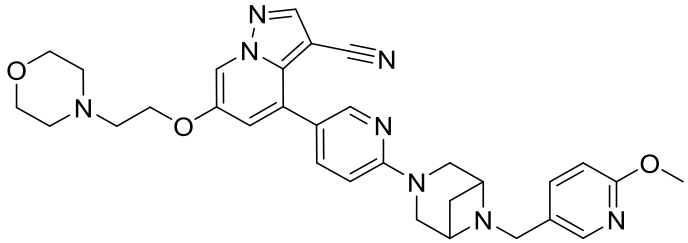


[002016] 4-(6-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002017] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P76**; 50 mg, 0,074 mmol) y 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (31 mg, 0,18 mmol) en DCM (3ml) () se trató con $NaBH(AcO)_3$ (57 mg, 0,27 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se introdujo $NaBH(AcO)_3$ adicional (38 mg, 0,18 mmol), y la reacción se agitó durante 5 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en agua y DCM, luego se extrajo con DCM (3x). 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 (0-20 % de MeOH en DCM con 0,2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (7 mg, 16 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 601,3 (M+H).

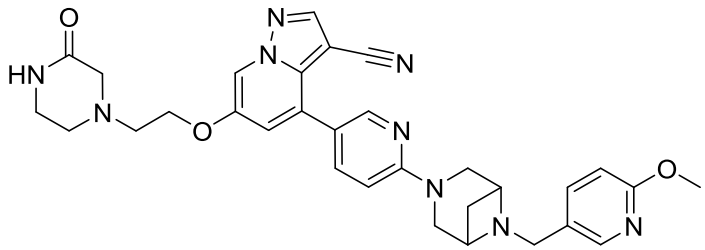
[002018] **Ejemplo 439**



[002019] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002020] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 25,8 mg, 0,0569 mmol) en DMA (113,8 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (74,14 mg, 0,2276 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (15,65 µl, 0,1138 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se diluyó con 60-40 % de ACN/agua con 2 % de TFA, y la solución 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 MeOH y se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 para obtener el compuesto del título. (8,8 mg, 27 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (dd,1H), 7,71 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,89 (m, 5H), 3,79 (d, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (t, 4H), 1,69 (d, 1H).

[002021] **Ejemplo 440**

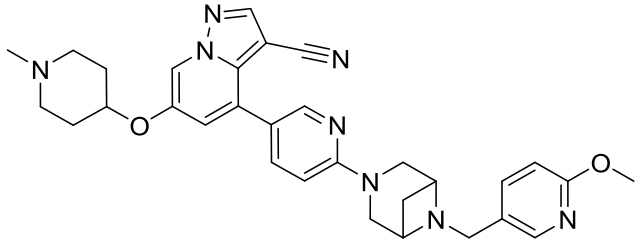


[002022] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002023] Etapa 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-cloroetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 75 mg, 0,165 mmol) en DMF (1654 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ anhidro (112 mg, 0,827) y 1-cloro-2-yodoetano (45,4 µl, 0,496 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua, luego 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 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. (60 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z =516,2 (M+H).

[002024] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-cloroetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 1; 6,5 mg, 0,0095 mmol) en DMA (635 µl) se trató con 2-oxopiperazina (9,53 mg, 0,0952 mmol) y se agitó durante la noche a 80 °C. Se introdujo 2-oxopiperazina (3,18 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente 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 sometió a purificación mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,17 mg, 6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 580,4 (M+H).

[002025] **Ejemplo 441**



[002026] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

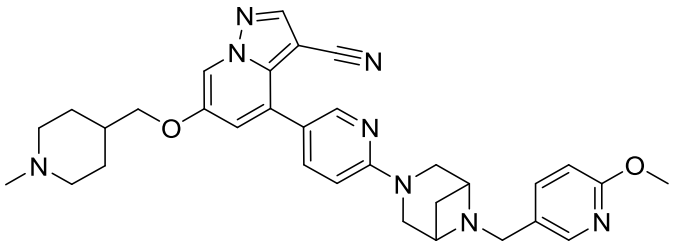
[002027] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 50 mg, 0,11 mmol) en DMA (1103 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (108 mg, 0,33 mmol) y ter-butil 4-bromopiperidin-1-carboxilato (35 mg, 0,13 mmol), luego se agitó durante 48 h a 60 °C. Se introdujo ter-butil 4-bromopiperidin-1-carboxilato adicional (29 mg), y la reacción se agitó durante 3 d a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en DCM (10 ml) y agua (10 ml), y luego se extrajo con DCM (5 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 0-10 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (21 mg, 27 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 637,3 (M+H).

[002028] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo Una solución de ter-butil 4-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (Etapa 1; 21 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml) 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 (con el uso de 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento cuantitativo) en una pureza aceptable para la siguiente etapa. MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

[002029] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 2; 20 mg, 0,033 mmol) en DCM (523 µl) se trató secuencialmente con formaldehído (9,83 µl, 0,131 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (55,4 mg, 0,262 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, luego se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexanos, y 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 (2,5 mg, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

[002030] **Ejemplo 442**



[002031] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

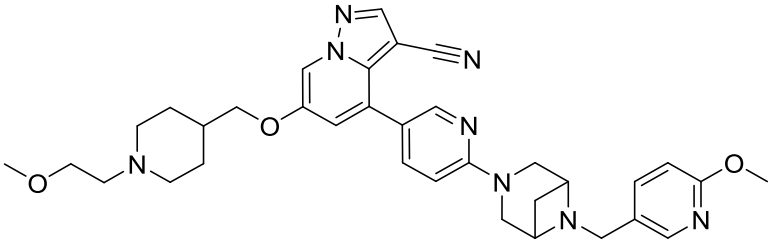
[002032] Etapa 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil 4-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 50 mg, 0,11 mmol) en DMA (1103 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (108 mg, 0,33 mmol) y ter-butil 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato (46 mg, 0,17 mmol), luego se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente 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 limpiamente el compuesto del título (49 mg, 58 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 651,4 (M+H).

[002033] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil 4-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato (Etapa 1; 49 mg, 0,064 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con TFA adicional (1 ml) y se agitó hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo 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 el compuesto del título (30 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

[002034] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 2; 15 mg, 0,0226 mmol) en DCM (500 µl) se trató secuencialmente con formaldehído (16,8 µl, 0,226 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (23,9 mg, 0,113 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se introdujo $NaBH(AcO)_3$ adicional (23,9 mg, 0,113 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1 mg, 8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 565,4 (M+H).

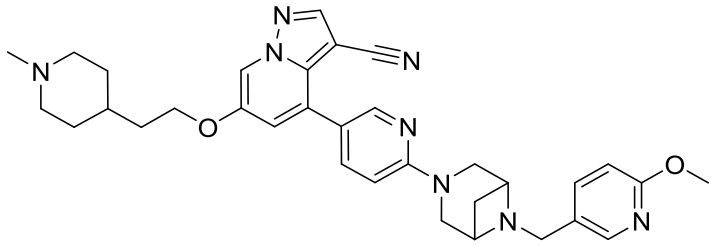
[002035] Ejemplo 443



[002036] 6-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 442,** Etapa 2; 15 mg, 0,023 mmol) en DMA (112,8 µl) se trató secuencialmente con carbonato de potasio (16 mg, 0,11 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (4,6 µl, 0,045 mmol). Después de agitar durante la noche a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se purificó directamente 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 y se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (6 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 609,3 (M+H).

[002037] **Ejemplo 444**



[002038] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

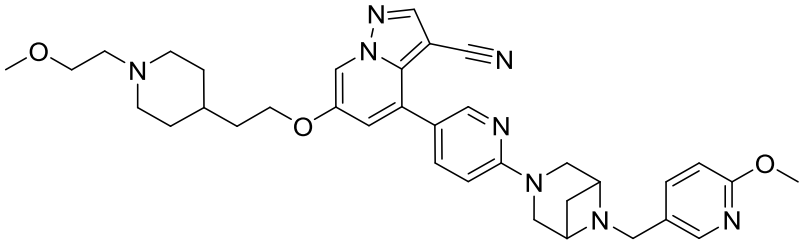
[002039] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 47,5 mg, 0,105 mmol) en DMA (1047 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (102 mg, 0,314 mmol) y ter-butil 4-(2-bromoetil)piperidin-1-carboxilato (61,2 mg, 0,209 mmol), luego se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml). La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua (10 ml) y Et_2O (5 ml), luego se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (51,5 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 665,4 (M+H).

[002040] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato (Etapa 1; 51,5 mg, 0,0775 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1,5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (61,4 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

[002041] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 2; 30,7 mg, 0,0387 mmol) en DCM

(1000 µl) se trató secuencialmente con formaldehído (5,82 µl, 0,0775 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (24,6 mg, 0,116 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción 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 (1,61 mg, 7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 579,3 (M+H).

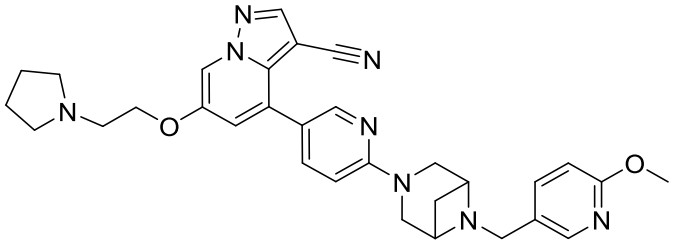
[002042] **Ejemplo 445**



[002043] 6-(2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002044] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 444,** Etapa 2; 31 mg, 0,039 mmol) en DMA (196 µl) se trató secuencialmente con carbonato de potasio (27 mg, 0,20 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (7,4 µl, 0,078 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente 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, se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (17,1 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 623,4 (M+H).

[002045] **Ejemplo 446**

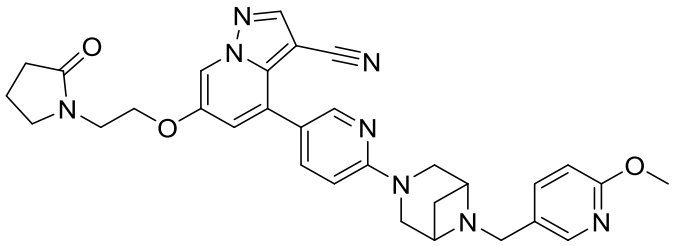


[002046] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002047] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 28 mg, 0,062 mmol) en DMF (309 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (26 mg, 0,19 mmol) y 1-(2-cloroetil)pirrolidina (9,9 mg, 0,074 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en 1 ml de 60:40 ACN/agua con 2 % de TFA y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en H_2O 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), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (22 mg, 65 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

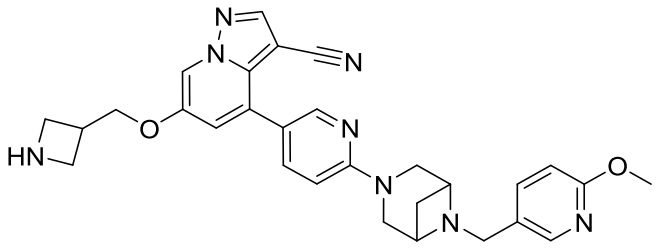
[002048] Ejemplo 447



[002049] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002050] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P77**; 42 mg, 0,063 mmol) en DCM (500 µl) se trató con 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (42,9 mg, 0,313 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (133 mg, 0,625 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo 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 el compuesto del título como la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH, se hizo pasar a través de una resina PI-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (6,80 mg, 19 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

[002051] **Ejemplo 448**

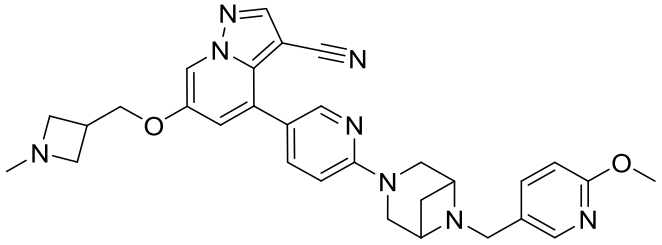


[002052] 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002053] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 75,8 mg, 0,167 mmol) en DMA (334 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (218 mg, 0,669 mmol) y ter-butil éster del ácido 3-bromometil-azetidin-1-carboxílico (62,7 mg, 0,251 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (52,4 mg, 50 % de rendimiento). MS m/z = 623,4 (M+H)

[002054] Etapa 2: Preparación de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato (Etapa 1; 52,4 mg, 0,0841 mmol) en DCM **(1** ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en 1 ml de 60:40 ACN/agua con 2 % de TFA y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en H_2O 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, se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (43,2 mg, 98 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 523,2 (M+H).

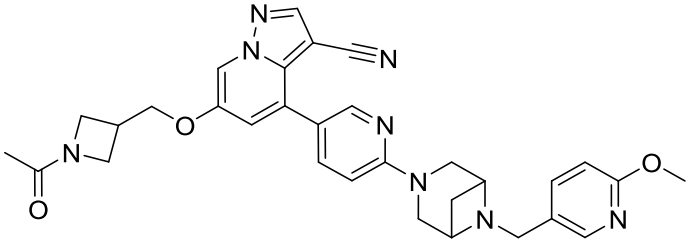
[002055] **Ejemplo 449**



[002056] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002057] Una solución de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 448,** Etapa 2; 20 mg, 0,038 mmol) en DCM (0,38 ml**)** se trató secuencialmente con formaldehído (14,4 µl, 0,191 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (81,1 mg, 0,383 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en H_2O 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, se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3, se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (4,1 mg, 20 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

[002058] **Ejemplo 450**



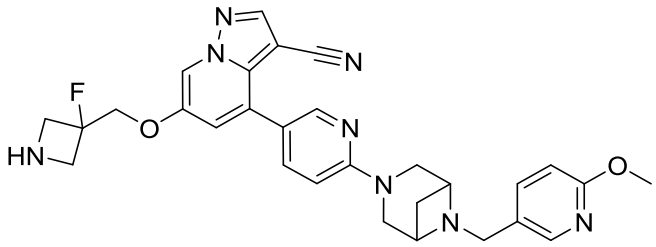
[002059] 6-((1-acetilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002060] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 50 mg, 0,11 mmol) en DMF (551 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (46 mg, 0,33 mmol) y ter-butil éster del ácido 3-bromometil-azetidin-1-carboxílico (33 mg, 0,13 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °C. Después de

enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1 ml de 60:40 ACN/agua con 2 % de TFA y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en H_2O 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, se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (41 mg, 59 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 623,3 (M+H).

[002061] Etapa 2: Preparación de 6-((1-acetilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato (41 mg, 0,066 mmol) se disolvió en 1:1 TFA:DCM (2 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (0,3 ml) y se trató con TEA (18,57 ml, 0,1332 mmol), y luego con anhídrido acético (9,38 µl, 0,1 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La solución de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml), y se secó en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (13,4 mg, 36 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

[002062] **Ejemplo 451**



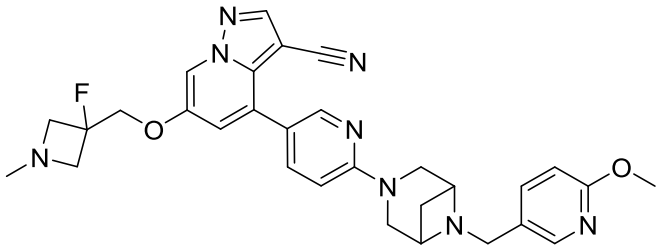
[002063] 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002064] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 51,5 mg, 0,114 mmol) en DMF (0,5 ml)) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (148 mg, 0,454 mmol) y ter-butil 3-(bromometil)azetidin-1-carboxilato

(45,7 mg, 0,170 mmol), luego se agitó a 60 °C hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (81 mg, rendimiento cuantitativo). MS m/z = 641,3 (M+H)

[002065] Etapa 2: Preparación de 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (Etapa 1; 81 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2ml) y se agitó durante 1 h 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 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, se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (15 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 541,3 (M+H).

[002066] **Ejemplo 452**

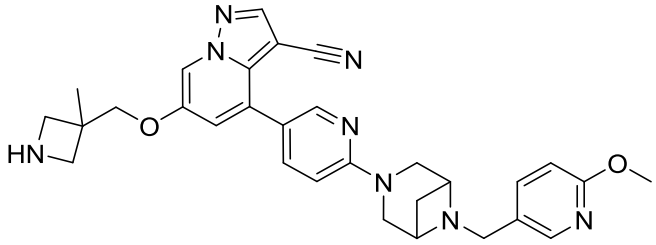


[002067] 6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002068] Una solución de 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 451,** Etapa 2; 13 mg, 0,0240 mmol) en () DMA (0,2ml) se trató secuencialmente con formaldehído (9,03 µl, 0,120 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (51 mg, 0,240 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo se disolvió en 1 ml de 60:40 ACN/agua con 2 % de TFA y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en H_2O 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), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (6,4 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

[002069] **Ejemplo 453**



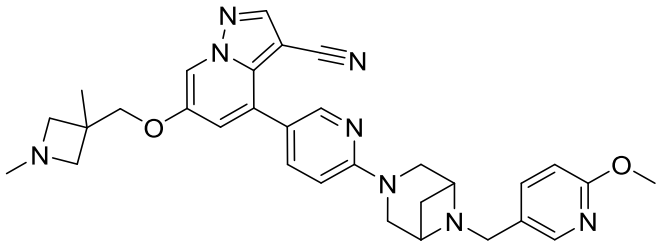
[002070] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002071] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 50 mg, 0,110 mmol) en DMA (0,3 ml) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (144 mg, 0,441 mmol) y ter-butil 3-(bromometil)-3-metilazetidin-1-carboxilato (30,8 µl, 0,110 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °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 combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se disolvió en 1 ml de 60:40 ACN/agua con 2 % de TFA y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en H_2O 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), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (38,9 mg, 55 % de rendimiento). MS m/z = 637,3 (M+H).

[002072] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidin-1-carboxilato (Etapa 1; 38,9 mg, 0,0611 mmol) en 1:1 DCM:TFA (ml) (se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El residuo crudo se disolvió en 1 ml de 60:40 ACN/agua con 2 % de TFA y se purificó mediante cromatografía de fase inversa

C18 (con el uso de 5-95 % de ACN en H_2O 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), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3, y luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (9 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

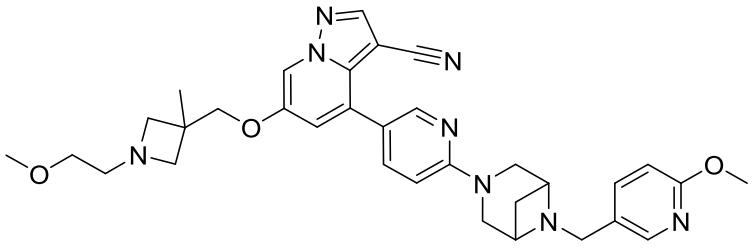
[002073] Ejemplo 454



[002074] 6-((1,3-dimetilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002075] Una solución de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 453,** Etapa 2; 16 mg, 0,0298 mmol) en 0,1ml de DMA () se trató secuencialmente con formaldehído (11,2 µl, 0,149 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (63,2 mg, 0,298 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó 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 la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH, se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3, se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (5,6 mg, 34 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

[002076] Ejemplo 455

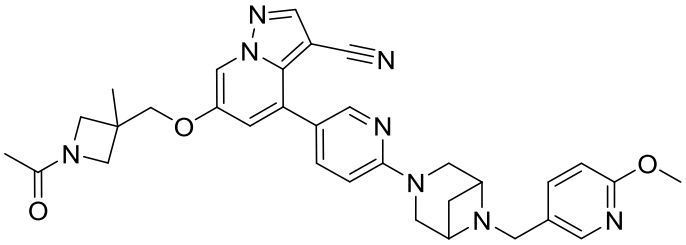


[002077] 6-((1-(2-metoxietil)-3-metilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002078] Una mezcla de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 453,** Etapa 2; 17,3 mg, 0,03224 mmol) en DMA 0,15ml () se trató secuencialmente con carbonato de potasio (22,28 mg, 0,1612 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (6,06 µl, 0,0645 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y 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 la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH, se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (10,26 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 595,3 (M+H).

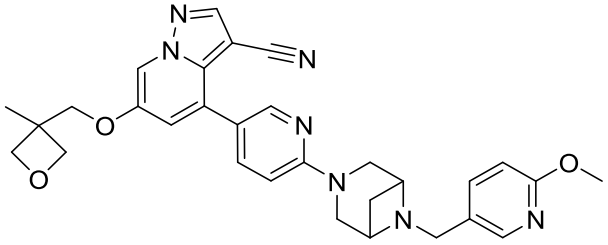
[002079] Ejemplo 456



[002080] 6-((1-acetil-3-metilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002081] Una solución de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 453,** Etapa 2; 31,7 mg, 0,0591 mmol) en DCM () se trató secuencialmente con TEA (16,47 µl, 0,1181 mmol) y anhídrido acético (6,32 µl, 0,0886 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), y se lavó con salmuera (3 x 20 ml), luego se secó en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en DCM (2ml), luego se purificó con el uso de cromatografía en sílice (con el uso de 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente de gradiente) para obtener el compuesto del título (19 mg, 56 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 579,3 (M+H).

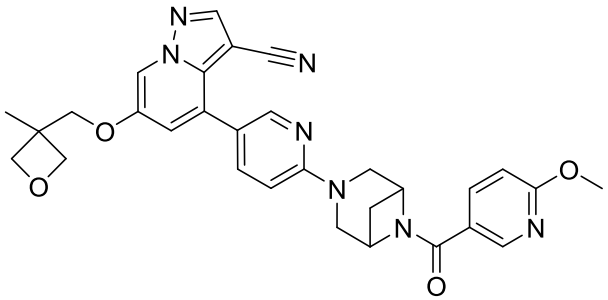
[002082] **Ejemplo 457**



[002083] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002084] El compuesto del título (6,2 mg, 20 % de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 432**, reemplazando (2-bromoetil)dimetilamina por 3-(bromometil)-3-metiloxetano. MS (apci) m/z = 538,3 (M+H).

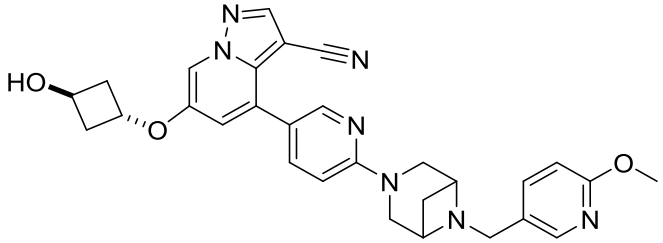
[002085] **Ejemplo 458**



[002086] 4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002087] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72**; 36 mg, 0,077 mmol) en DCM (0,2 ml) se trató secuencialmente con HATU (35,13 mg, 0,09240 mmol), 3-(bromometil)-3-metiloxetano (10,60 µl, 0,0924 mmol) y DIEA (53,29 µl, 0,3080 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 3 d a temperatura ambiente, se agregó $K_2CO_{3(s)}$ (4 eq). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase en sílice (con el uso de 0-20 % de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente), luego se trituró con MTBE para obtener el compuesto del título (1,13 mg, 3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 552,2 (M+H).

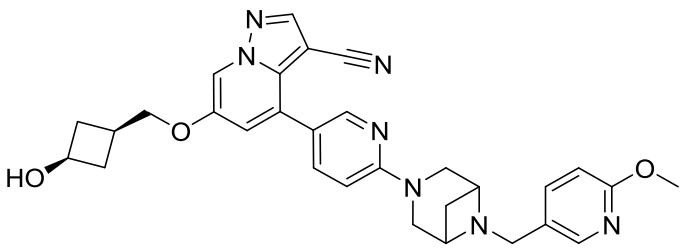
[002088] **Ejemplo 459**



[002089] 6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002090] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P78**; 55 mg, 0,14 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (22 mg, 0,16 mmol) y ácido acético glacial (1,6 µl, 0,027 mmol), luego se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de tratarla con $NaBH(AcO)_3$ (43 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, en un recipiente sellado. La mezcla resultante se concentró, y 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 el éster de TFA. El éster de TFA se diluyó con MeOH (1 ml) y se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (0,19 g, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 ml), y la solución resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 25 % de acetona en DCM con 0,05 % de NH_4OH como el eluyente) para obtener el compuesto del título (11 mg, 15 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

[002091] **Ejemplo 460**

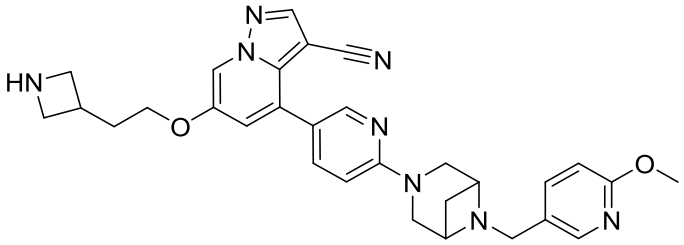


[002092] 6-(((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002093] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 25 mg, 0,0551 mmol) en DMA (551 µl) se trató secuencialmente

con $Cs_2CO_{3(s)}$ (53,9 mg, 0,165 mmol) y (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis (10,9 mg, 0,0662 mmol) luego se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente 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), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (6,2 mg, 21 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 538,3 (M+H).

[002094] **Ejemplo 461**



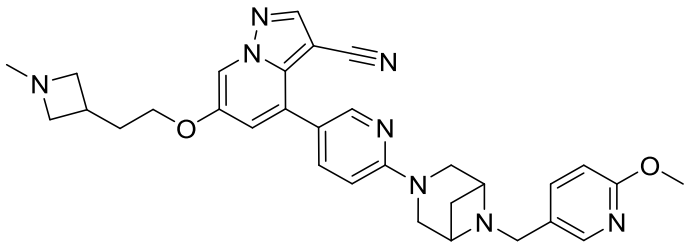
[002095] 6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**)**

[002096] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)azetidin-1-carboxilato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 50 mg, 0,110 mmol) en DMA (0,55ml) () se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (61 mg, 0,44 mmol) y ter-butil 3-(2-yodoetil)azetidin-1-carboxilato (41 mg, 0,13 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °C. Se agregó ter-butil 3-(2-yodoetil)azetidin-1-carboxilato adicional (41 mg, 0,13 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron 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 ACN en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (70 mg, rendimiento cuantitativo). MS m/z = 637,4 (M+H).

[002097] Etapa 2: Preparación de 4 6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo Una solución de ter-butil 3-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-

3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)azetidin-1-carboxilato (Etapa 1; 40,1 mg, 0,0630 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-95 % de DCM/MeOH con 1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (9 mg, 36,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

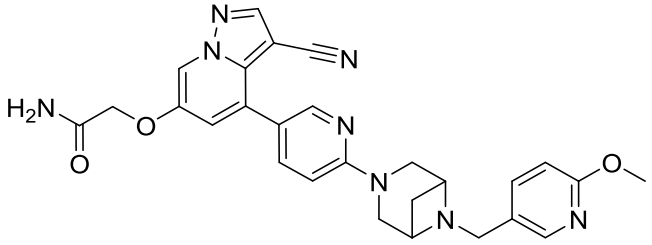
[002098] **Ejemplo 462**



[002099] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002100] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4 6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 461,** Etapa 2; 34 mg, 0,0523 mmol) en DMA (0,26ml) se trató secuencialmente con formaldehído (7,26 µl, 0,261 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (111 mg, 0,523 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó 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 la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (5 mg, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 551.4 (M+H).

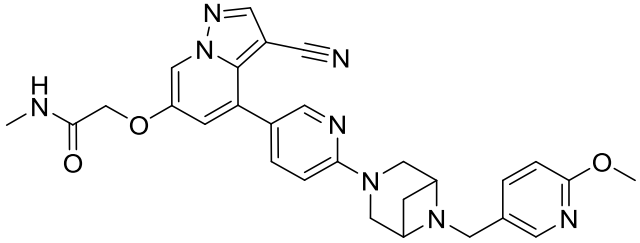
[002101] **Ejemplo 463**



[002102] 2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)acetamida

[002103] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 460**, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a 60 °C, el ACN reemplazó a DMA como el solvente de reacción, se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$, 2-bromoacetamida (1,5 equivalentes) reemplazó a (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis como el haluro de alquilo, y se omitió la etapa de purificación. Una vez que se completó, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (28 mg, 96 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

[002104] **Ejemplo 464**

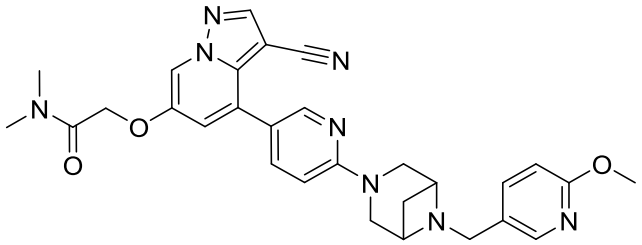


[002105] 2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N-metilacetamida

[002106] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 25 mg, 0,055 mmol) en DMA (551 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (72 mg, 0,22 mmol), KI (9,2 mg, 0,055 mmol) y 2-cloro-N-metilacetamida (8,9 mg, 0,083 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °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 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), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el

compuesto del título (8,5 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

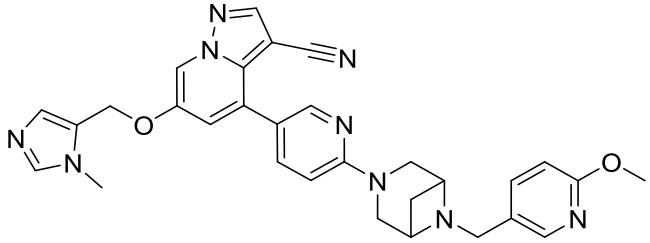
[002107] **Ejemplo 465**



[002108] 2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

[002109] El compuesto del título (5,74 mg, 16 % de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 432**, reemplazando (2-bromoetil)dimetilamina por cloroacetildimetilamina. MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

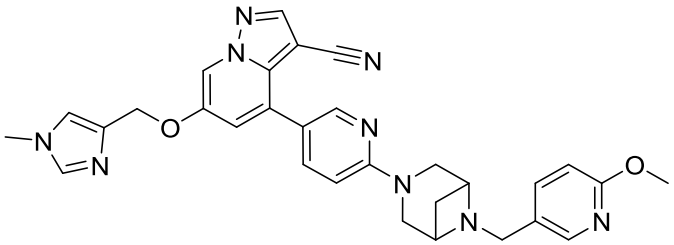
[002110] **Ejemplo 466**



[002111] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002112] El compuesto del título (11 mg, 30 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 470**, con la excepción de que se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$, y 5-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (1,5 equivalentes) reemplazó a N-(2-cloroetil)-imidazol clorhidrato como el haluro de alquilo. MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

[002113] **Ejemplo 467**

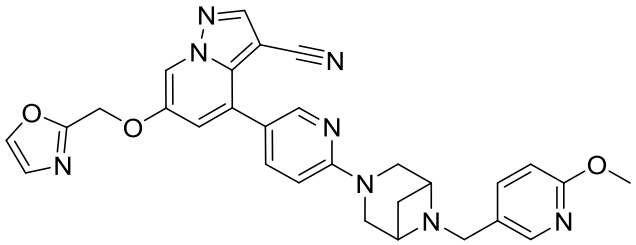


[002114] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-

il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002115] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 25 mg, 0,055 mmol) en DMA (551 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (54 mg, 0,17 mmol), y 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (11 mg, 0,083 mmol) luego se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en DCM y agua. Los extractos orgánicos resultantes se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de una columna de 0-10 % de MeOH con 1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente), luego con una segunda cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-10 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (4 mg, 13 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,77 (dd,1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82, (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,66 (d, 1H).

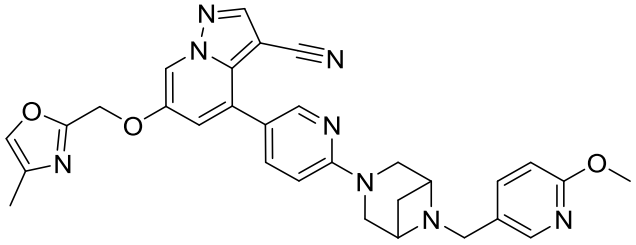
[002116] **Ejemplo 468**



[002117] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002118] El compuesto del título (11 mg, 30 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 460**, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, el DMF reemplazó a DMA como el solvente de reacción, se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$, 2-clorometil-oxazol (2,9 equivalentes) reemplazó a (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis como el haluro de alquilo, y el eluyente del gradiente utilizado en la purificación fue 0-50 % de agua/ACN con 0,1 % de TFA. La sal de TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título. . MS (apci) m/z = 535,2 (M+H)

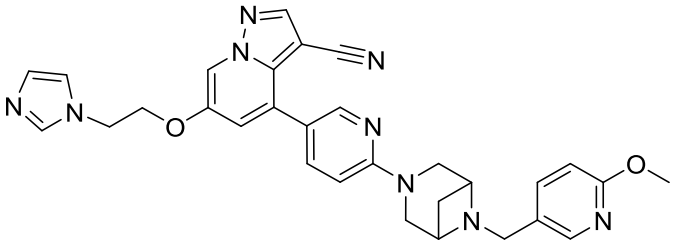
[002119] **Ejemplo 469**



[002120] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002121] El compuesto del título (11 mg, 30 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 460**, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, el DMF reemplazó a DMA como el solvente de reacción, se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$, 2-(clorometil)-4-metiloxazol reemplazó a (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis como el haluro de alquilo, y el eluyente del gradiente utilizado en la purificación fue 0-50 % de agua/ACN con 0,1 % de TFA. La sal de TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título. MS (apci) m/z = 549,3 (M+H)

[002122] **Ejemplo 470**

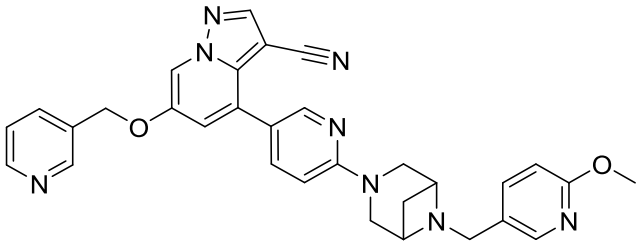


[002123] 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002124] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 30 mg, 0,066 mmol) en DMA (132 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (9,1 mg, 0,066 mmol) y N-(2-cloroetil)-imidazol clorhidrato (13 mg, 0,079 mmol), luego se agitó durante la noche a 60 °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 $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 60:40 MeCN/agua con 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 (5 ml), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (19 mg, 52 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

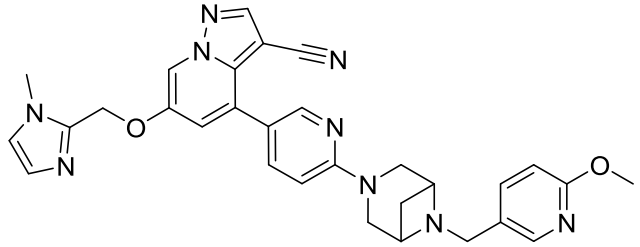
[002125] **Ejemplo 471**



[002126] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002127] El compuesto del título (2,8 mg, 9 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 446**, con la excepción de que se usó DMA en lugar de DMF, se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$, y yodhidrato de 3-(yodometil)piridina (1,5 equivalentes) reemplazó a 1-(2-cloroetil)pirrolidina como el haluro de alquilo. MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

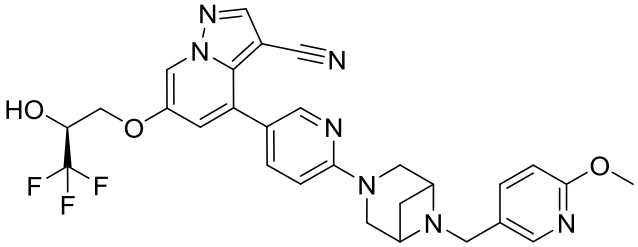
[002128] **Ejemplo 472**



[002129] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002130] El compuesto del título (2,8 mg, 9 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 446**, con la excepción de que se usó DMA en lugar de DMF, se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$, y 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol reemplazó a 1-(2-cloroetil)pirrolidina como el haluro de alquilo. MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

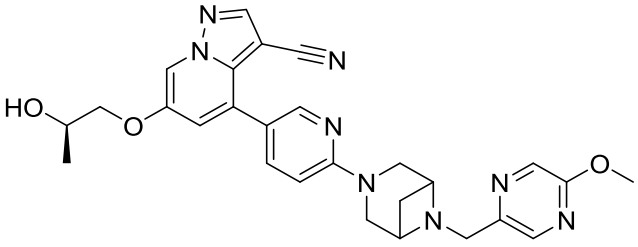
[002131] **Ejemplo 473**



[002132] 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002133] Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 25 mg, 0,055 mmol) en DMA (551,3 µl) se trató secuencialmente con $Cs_2CO_{3(s)}$ (53,88 mg, 0,1654 mmol) y (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropano (7.160 µl, 0,08269 mmol), luego se agitó durante la noche a 80 °C. Se introdujo (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropano adicional (2,38 µl), y la reacción se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-10 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente), luego nuevamente 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 disolvió en MeOH (5 ml), se hizo pasar a través de una resina P1-HCO3 y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (1 mg, 3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

[002134] **Ejemplo 474**

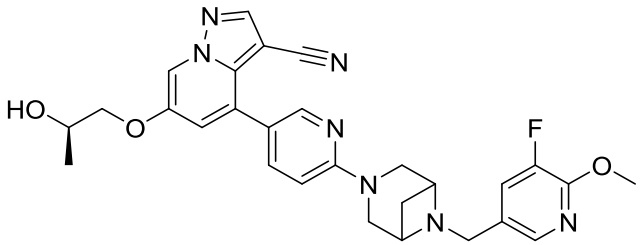


[002135] 6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002136] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P80**; 25 mg, 0,0404 mmol) en DCE (202 µl) se trató

secuencialmente con 5-metoxipirazin-2-carbaldehído (11 mg, 0,081 mmol), luego con $NaBH(AcO)_3$ (26 mg, 0,12 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (10 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

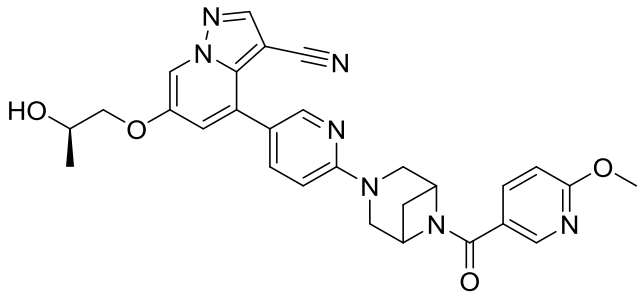
[002137] **Ejemplo 475**



[002138] 4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002139] El compuesto del título (1,36 mg, 6 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 474**, y luego mediante LCMS para completar la reacción, y reemplazando 5-metoxipirazin-2-carbaldehído por 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído. MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

[002140] **Ejemplo 476**

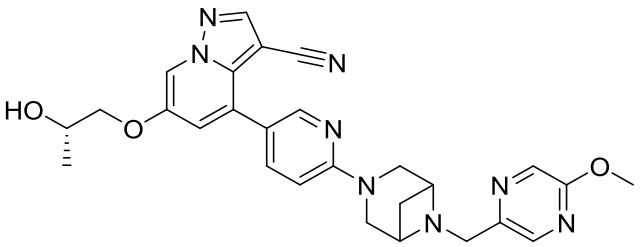


[002141] 6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002142] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P81**; 75 mg, 0,19 mmol) en DCM (3842 µl) se trató secuencialmente con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (35,30 mg, 0,2305 mmol), HATU (87,65 mg, 0,2305 mmol) y DIEA (133,8 µl, 0,7684 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente de 50-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-20 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (47,92 mg, 47 % de

rendimiento). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

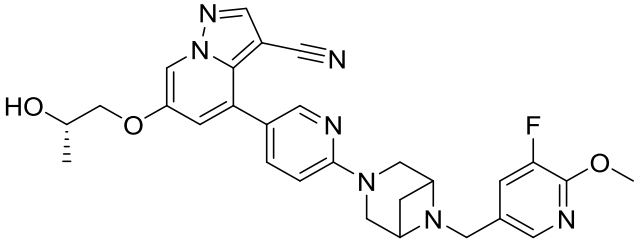
[002143] **Ejemplo 477**



[002144] 6-((S)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002145] El compuesto del título (7,91 mg, 38 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 474**, y luego mediante LCMS para completar la reacción, reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P83**). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

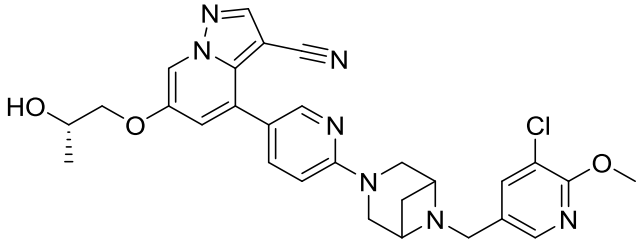
[002146] **Ejemplo 478**



[002147] 4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002148] El compuesto del título (5,37 mg, 25 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 474**, y luego mediante LCMS para completar la reacción, reemplazando 5-metoxipirazin-2-carbaldehído por 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído y reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P83**). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

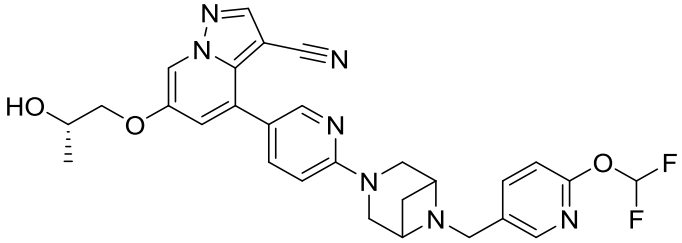
[002149] **Ejemplo 479**



[002150] 4-(6-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002151] El compuesto del título (4,66 mg, 26 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 474**, y luego mediante LCMS para completar la reacción, reemplazando 5-metoxipirazin-2-carbaldehído por 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído y reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P83**). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

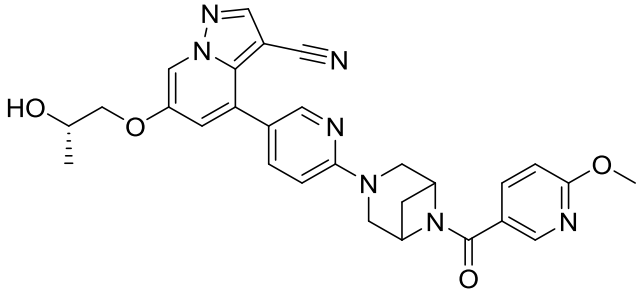
[002152] **Ejemplo 480**



[002153] 4-(6-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002154] El compuesto del título (9,19 mg, 52 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 474**, y luego mediante LCMS para completar la reacción, reemplazando 5-metoxipirazin-2-carbaldehído por 6-(difluorometoxi)nicotinaldehído y reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P83**). MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

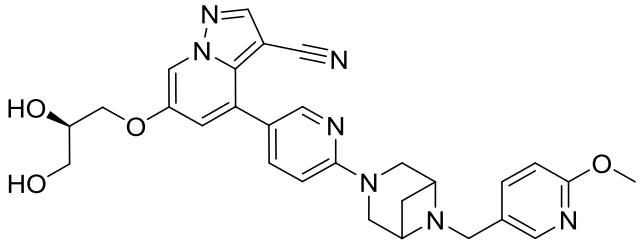
[002155] **Ejemplo 481**



[002156] 6-((S)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002157] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P83**; 20 mg, 0,032 mmol) en DCM (646,4 µl) se trató secuencialmente con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (5,942 mg, 0,03880 mmol), HATU (14,75 mg, 0,03880 mmol) y DIEA (22,53 µl, 0,1293 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de un gradiente de 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (13,85 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

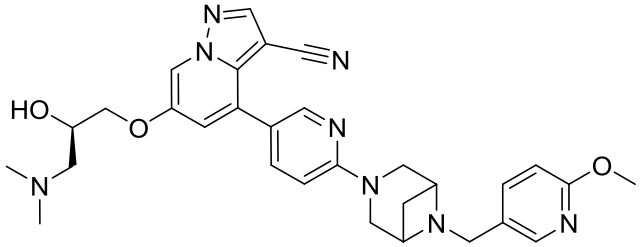
[002158] **Ejemplo 482**



[002159] 6-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002160] El compuesto del título (5,74 mg, 16 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 460**, reemplazando (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis por (R)-4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,2 equivalentes). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

[002161] **Ejemplo 483**



[002162] 6-((R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

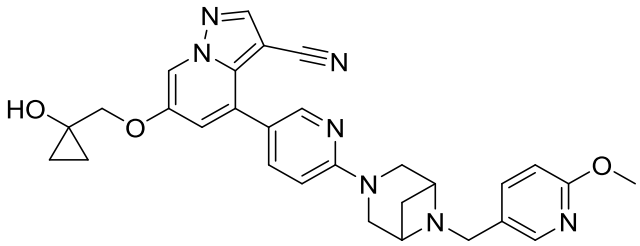
[002163] Etapa 1: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de ter-butil ((2R)-3-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-hidroxipropil)carbamato. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P71**; 50 mg, 0,110 mmol) en DMA (221 µl) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (60,9 mg, 0,441 mmol) y (R)-1-(t-butoxicarbonil)-2,3-oxiranilamina (22,9 µl, 0,132 mmol), luego se agitó durante 16 h a 60 °C. Se introdujo (R)-1-(t-butoxicarbonil)-2,3-oxiranilamina adicional (9,54 µl), y la reacción se agitó durante 16 h nuevamente a 60 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), y luego con 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 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 limpiamente el compuesto del título (19,5 mg, 28 % de rendimiento). MS m/z = 627,3 (M+H)

[002164] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-((R)-3-amino-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((2R)-3-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-hidroxipropil)carbamato (Etapa 1; 16,2 mg, 0,0258 mmol) en DCM (1mlml) se trató con TFA (1ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título asumiendo rendimiento cuantitativo. MS m/z = 527,3 (M+H).

[002165] Etapa 3: Preparación de 6-((R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 6-((R)-3-amino-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-

il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (19,5 mg, 0,0258 mmol) en DCM (258 µl) se trató secuencialmente con formaldehído (19,2 µl, 0,258 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (27,4 mg, 0,129 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), y luego con 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 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 limpiamente el compuesto del título (6,2 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

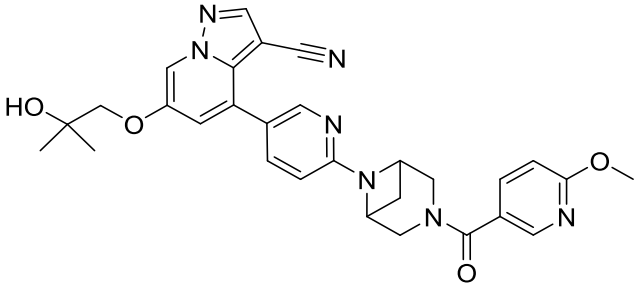
[002166] Ejemplo 484



[002167] 6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002168] Una solución de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P84**; 50,7 mg, 0,107 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (137,1 mg, 1.943 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con $NaBH(AcO)_3$ (514,8 mg, 2.429 mmol) y 3 gotas de ácido acético glacial. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de introducir secuencialmente 6-metoxinicotinaldehído adicional (29,3 mg, 0,213 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (45,2 mg, 0,213 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción 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) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA 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. El residuo se volvió a purificar 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 (13,2 mg, 24 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

[002169] **Ejemplo 485**



[002170] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002171] Etapa 1: Preparación de ter-butil 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato. En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), una suspensión agitada mecánicamente de ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico (49,3 g, 249 mmol) en DMSO (200 ml) se trató con 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 58 g, 178 mmol) y DIEA (93,1 ml, 533 mmol) se agitó durante 42 h a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (2 l). La mezcla acuosa se agitó durante 15 min antes de agregar heptano (1 l). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 2 h. La suspensión bifásica resultante se filtró al vacío, y los sólidos se enjuagaron secuencialmente con agua (3 x 200 ml) y heptano (3 x 200 ml) para obtener una mezcla de producto que contenía 5-20 % del compuesto del título, ter-butil 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato, junto con el regioisómero, ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Intermediario P43, etapa 1**) (92 g, rendimiento cuantitativo). La mezcla regioisomérica se usó en la Etapa 2 sin separación (nota: el ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico se puede isomerizar parcialmente al regioisómero, ter-butil éster del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-3-carboxílico, en estas condiciones de reacción). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[002172] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), una solución a 0 °C de la mezcla regioisomérica de ter-butil 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato y ter-butil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (Etapa 1; 92 g, 182 mmol) en DCM (456 ml) se trató por goteo, durante un período de 15 min, con TFA (281 ml). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), el aceite resultante se diluyó con MeOH (600 ml) y se enfrió hasta 0 °C. La solución fría (0 °C) se trató por goteo durante un período de 15 min con HCl 5 M en propanol (365 ml, 1823 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró al vacío, y se enjuagaron los sólidos con MeOH (150 ml). En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), los sólidos crudos se suspendieron en 4:1 MTBE:MeOH (500 ml), se enfriaron hasta 0 °C, luego se volvieron a tratar con HCl 5 M en propanol (73 ml, 364,6 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró, y se enjuagaron los sólidos con 4:1 MTBE:MeOH (200 ml). Los sólidos se recolectaron y se secaron al vacío para obtener una mezcla de producto que contenía 5-20 % del compuesto del título, 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato junto con su regioisómero, 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43, etapa 2**) (80,2 g, rendimiento cuantitativo). La mezcla regioisomérica se usó en la Etapa 3 sin separación. MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

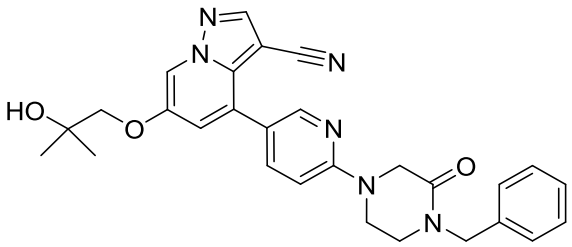
[002173] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de la mezcla regioisomérica de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato junto con su regioisómero, 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (Etapa 2; 2,16 g, 4,52 mmol) en DMSO (22,6 ml) se trató secuencialmente con ácido 6-metoxinicotínico (0,831 g, 5,43 mmol), DIEA (2,52 ml, 14,5 mmol) y HATU (2,06 g, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío, y los sólidos se recolectaron. Los sólidos se recristalizaron de EtOAc caliente, y se enfriaron hasta temperatura ambiente durante la noche. El material cristalino se recolectó mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo del filtrado se purificó mediante cromatografía en sílice. El residuo de la purificación cromatográfica y los sólidos

recolectados mediante filtración se combinaron y se disolvieron en ACN (12 ml). La mezcla se agitó a 82 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (18 ml) y se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío para obtener una mezcla de producto (1,63 g, 67 % de rendimiento) que contenía 5-20 % del compuesto del título, 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo, junto con el regioisómero, 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. La mezcla regioisomérica se separó en la Etapa 4.

[002174] Etapa 4: Aislamiento de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[002175] Una solución de la mezcla regioisomérica de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (50 mg, 0,0927 mmol) en 60:40 ACN:agua con 2 % de TFA (1,2 ml) se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 25-75 % de ACN:agua con 0,1 % TFA como el eluyente del gradiente) para obtener independientemente la sal de TFA de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. La sal de TFA se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (10 ml) y se extrajeron con DCM (2 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 (26,4 mg, 53 % de recuperación) libre del regioisómero. MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

[002176] **Ejemplo 486**

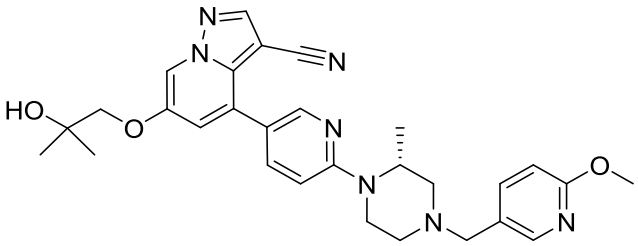


[002177] 4-(6-(4-bencil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002178] En un recipiente de microondas, una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25,0

mg, 0,0766 mmol) y 1-bencil-piperazin-2-ona (58,2 mg, 0,306 mmol) en DMA (2 ml) se trató con TEA (52,0 µl, 0,383 mmol). El recipiente de reacción se selló, y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), luego se concentró 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 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 (14,3 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

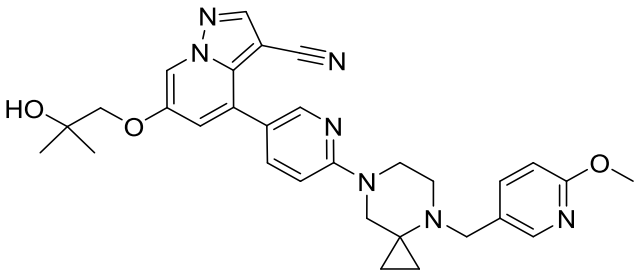
[002179] **Ejemplo 487**



[002180] (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002181] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P85**; 13 mg, 0,0205 mmol) en DCE (512 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (5,62 mg, 0,0410 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (13,0 mg, 0,0615 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,80 mg, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

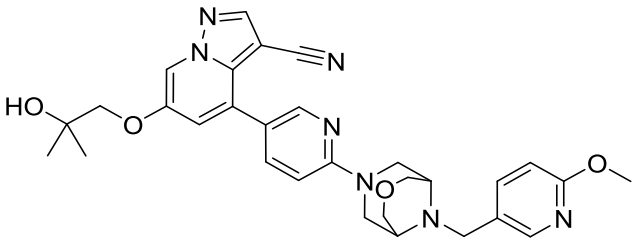
[002182] **Ejemplo 488**



[002183] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002184] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P86**; 20 mg, 0,031 mmol) en DCE (155 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (8,5 mg, 0,062 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (20 mg, 0,093 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,0 mg, 6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

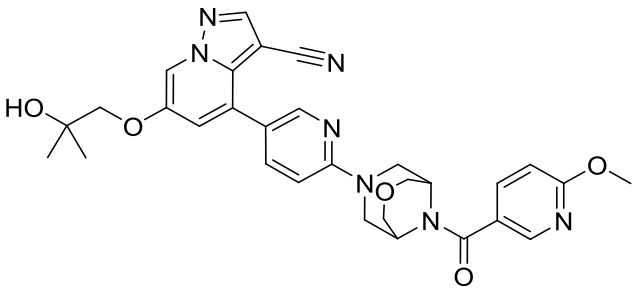
[002185] **Ejemplo 489**



[002186] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(9-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002187] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P 87**; 28 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con TEA (27 µl, 0,19 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (8,5 mg, 0,062 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (27 mg, 0,13 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. 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 10 % de MeOH/DCM con 1 % de NH_4OH como el eluyente) para obtener el compuesto del título (7,5 mg, 31 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

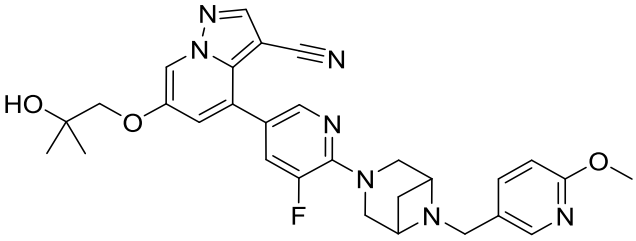
[002188] **Ejemplo 490**



[002189] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(9-(6-metoxinicotinoil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002190] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P87**; 28 mg, 0,042 mmol), ácido 6-metoxinicotínico (15 mg, 0,097 mmol) y HATU (27 mg, 0,071 mmol) en DMSO (600 µl) se trató con y TEA (27 µl, 0,19 mmol). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se enjuagó con agua. Los sólidos se recolectaron y se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 10 % de MeOH/DCM con 1 % de NH_4OH como el eluyente) para obtener limpiamente el compuesto del título (5 mg, 21 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 570,2 (M+H).

[002191] **Ejemplo 491**

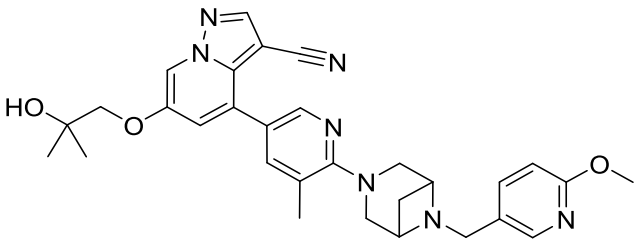


[002192] 4-(5-fluoro-6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002193] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (14 mg, 0,0215 mmol) (**Intermediario P88**; 28 mg, 0,064 mmol) en DCE (108 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (5,90 mg, 0,0430 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (13,7 mg, 0,0646 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del

título (6,17 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,2 (M+H).

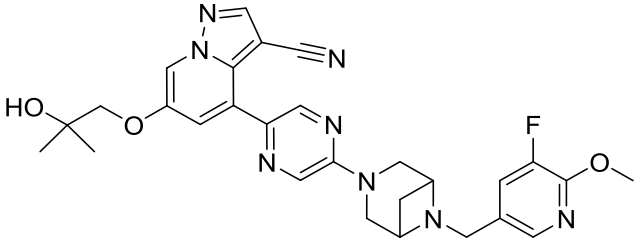
[002194] **Ejemplo 492**



[002195] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002196] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P89**; 10 mg, 0,0155 mmol) en DCE (77,3 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (4,24 mg, 0,0309 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (9,83 mg, 0,0464 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (3,41 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

[002197] **Ejemplo 493**

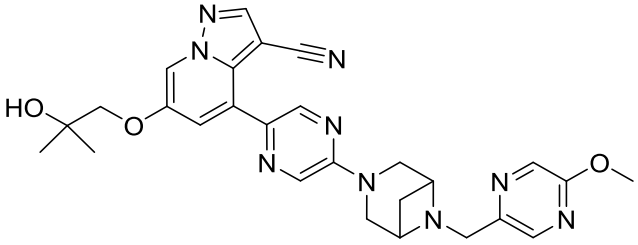


[002198] 4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002199] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P90**; 25 mg, 0,0395 mmol) en DCE (197 µl) se trató secuencialmente con 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído (12,2 mg, 0,0789 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (25,1 mg, 0,118 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-60 % de (2 % de NH_4OH/20 % de MeOH/78 % de DCM) en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el

compuesto del título (8,17 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

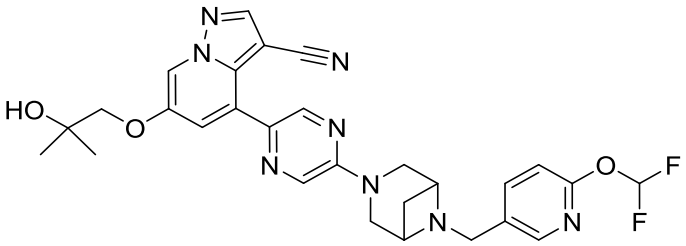
[002200] **Ejemplo 494**



[002201] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002202] El compuesto del título (2,1 mg, 10 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 493**, reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído por 5-metoxipirazin-2-carboxaldehído. MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

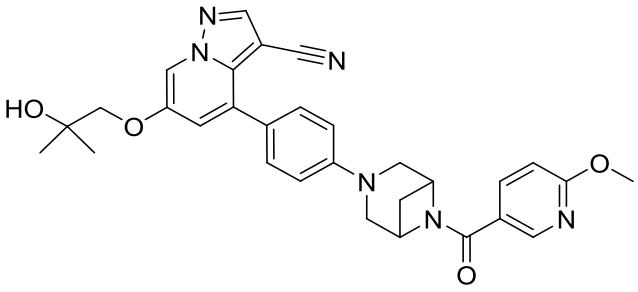
[002203] **Ejemplo 495**



[002204] 4-(5-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002205] El compuesto del título (3,81 mg, 17 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 493**, reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído por 6-(difluorometoxi)nicotinaldehído MS (apci) m/z = 563,2 (M+H).

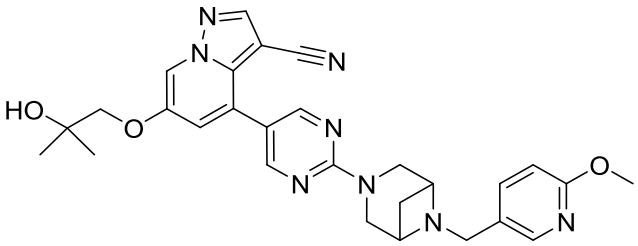
[002206] **Ejemplo 496**



[002207] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002208] Una solución de 4-(4-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P49**; 20 mg, 0,05 mmol) en DCM (600 µl) se trató secuencialmente con ácido 6-metoxinicotínico (8,350 mg, 0,05452 mmol), HATU (22,62 mg, 0,05948 mmol) y DIEA (34,54 µl, 0,1983 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 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 (20,48 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

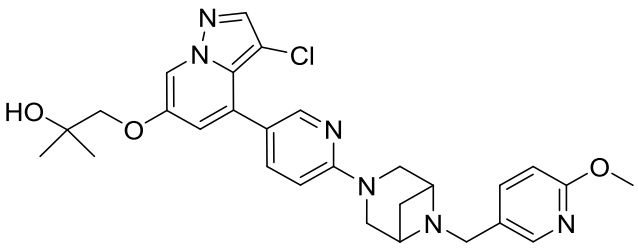
[002209] **Ejemplo 497**



[002210] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(2-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002211] Una solución de 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P91**; 54 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (23 mg, 0,17 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (120 mg, 0,56 mmol) y DMA (500 µl). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5 % de MeOH en DCM como el eluyente) para obtener el compuesto del título (29 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

[002212] **Ejemplo 498**

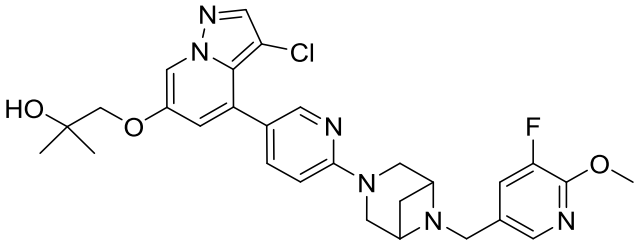


[002213] 1-((3-cloro-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

[002214] Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(6-(3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediario P92**; 50 mg, 0,098 mmol) en DMA (750 µl) se trató con TEA (150 µl, 0,098 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (40 mg, 0,29 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (62,1 mg, 0,293 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron 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 (2 % de NH_4OH)/DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (49,5 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

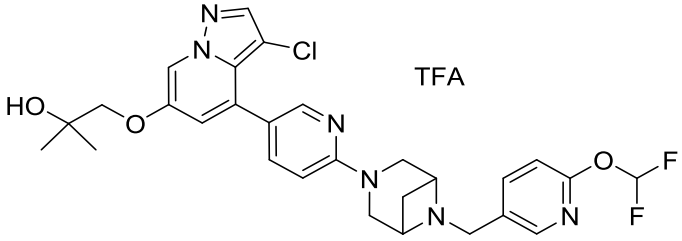
[002215] **Ejemplo 499**



[002216] 1-((3-cloro-4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

[002217] El compuesto del título (45 mg, 83 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 498**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído. MS (apci) m/z = 553,2 (M+H).

[002218] **Ejemplo 500**

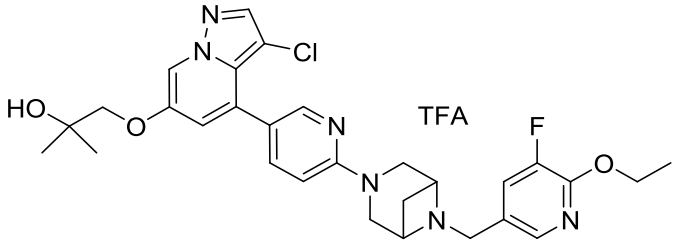


[002219] 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-cloro-4-(6-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

[002220] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 498**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por 6-(difluorometoxi)nicotinaldehído, con el uso de exceso de TEA (6 equivalentes), y

extendiendo la duración de la reacción de 3 h a durante la noche. Después de la cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), el compuesto del título se aisló (17,2 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 571,2 (M+H).

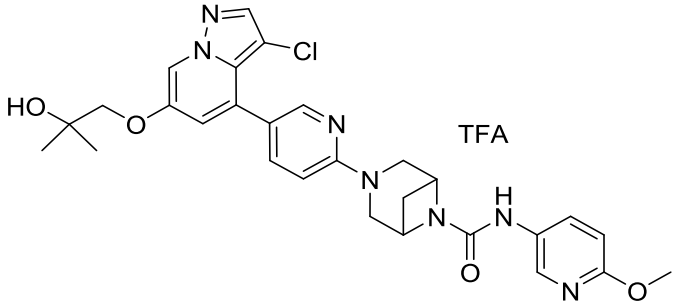
[002221] **Ejemplo 501**



[002222] 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-cloro-4-(6-(6-((6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

[002223] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 498**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por 6-etoxi-5-fluoronicotinaldehído, con el uso de exceso de TEA (6 equivalentes), y extendiendo la duración de la reacción de 3 h a durante la noche. Después de la cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), el compuesto del título se aisló (13,5 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 567,2 (M+H).

[002224] **Ejemplo 502**

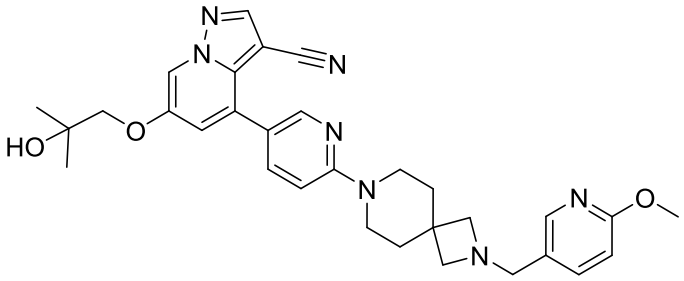


[002225] 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida

[002226] Una solución fría (0 °C) de trifosgeno (16,6 mg, 0,0561 mmol) en DCM (250 µl) se trató con DIEA (64,6 µl, 0,374 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (8,70 mg, 0,0701 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-

il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediario P92**; 30 mg, 0,0467 mmol) se agregó a la solución de trifosgeno fría (0 °C). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x) en a frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y 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 limpiamente el compuesto del título (11,5 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

[002227] **Ejemplo 503**



[002228] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

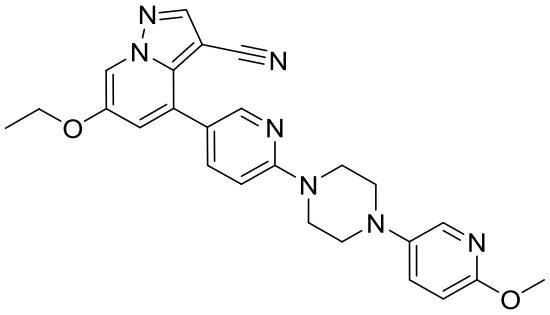
[002229] Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato. A una suspensión de ter-butil 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato clorhidrato (100 mg, 0,381 mmol) en 1,2-dicloroetano (761 µl), se agregó 6-metoxinicotinaldehído (104 mg, 0,761 mmol), y luego triacetoxihidroborato de sodio (242 mg, 1,14 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (30-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (100 mg, 76 % de rendimiento). LCMS m/z = 348,2 (M+H).

[002230] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano. A una solución de ter-butil 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (100 mg, 0,288 mmol) en DCM (3 ml), se agregó TFA (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa, asumiendo rendimiento cuantitativo. LCMS m/z = 248,1 (M+H).

[002231] Etapa 3. Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-

2,7-diazaspiro[3.5]nonano (131,1 mg, 0,27 mmol), 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 40 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (169 mg, 1,2 mmol) en DMSO (613 µl) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua (10 ml cada uno). Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-20 % de MeOH en EtOAc) para obtener el producto del título como un sólido (16 mg, 24 % de rendimiento). LCMS m/z: 554,2 (M+H).

[002232] Ejemplo 504

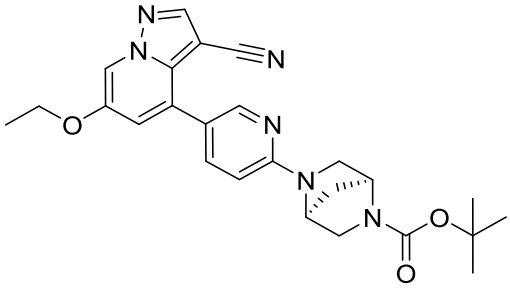


[002233] 6-etoxi-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002234] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P94**; 50 mg, 0,12 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (23,04 µl, 0,1780 mmol), KOtBu (66,58 mg, 0,5934 mmol), $Pd_2(dba)_3$•*$CHCl_3$* (6.142 mg, 0,005934 mmol) y X-phos (11,31 mg, 0,02373 mmol) en tolueno (1187 µl) se roció con $N_{2(g)}$ durante 30 segundos. Después de sellar el recipiente de reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua (10 ml) y DCM (10 ml). Después de la separación de fases, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3 x 5 ml). Los extractos de DCM 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 (con el uso de 5-55 % de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,8 mg, 5 % de rendimiento). Una cantidad significativa del compuesto del título adicional se mantuvo en las extracciones acuosas. Los extractos acuosos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso

de 5-45 % de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título adicional (6 mg, 11 % de rendimiento). El compuesto del título aislado de ambas purificaciones cromatográficas se combinaron (9 mg, 16 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

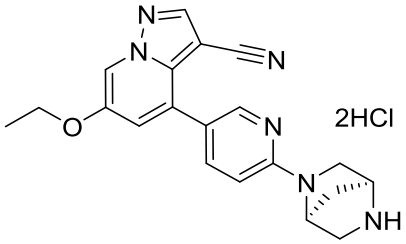
[002235] **Ejemplo 505**



[002236] ter-butil (1S,4S)-5-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

[002237] 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 (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (84,3 mg, 0,425 mmol) y DIEA (185 µl, 1,06 mmol) en DMSO (886 µl) se agitó durante 23 h a 90 °C. Ter-butil (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato adicional (alrededor de 20 mg, 0,10 mmol) se introdujo, y la mezcla se agitó durante 3 d adicionales a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se agitó durante 2 h. La suspensión se filtró al vacío, y los sólidos se enjuagaron secuencialmente con varias gotas de DMSO y MTBE (3 x 1 ml). El filtrado se vertió lentamente en agua (7 ml), y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión acuosa se filtró al vacío, y los sólidos se enjuagaron con agua (3 x 5 ml) y heptano (3 x 5 ml). Los sólidos aislados de ambas filtraciones se combinaron para obtener limpiamente el compuesto del título (149,2 g, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

[002238] **Ejemplo 506**

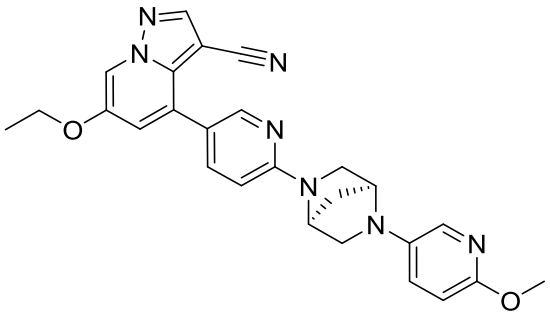


[002239] 4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[002240] A temperatura ambiente, una suspensión de ter-butil (1S,4S)-5-(5-(3-

ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (**Ejemplo 505**; 88,8 mg, 0,193 mmol) en MeOH (386 µl) se trató con HCl concentrado (12 M) (321 µl, 3,86 mmol). La solución resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente antes de diluirla con MeOH adicional (1 ml). La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en MTBE (2 ml) y MeOH (0,5 ml). La suspensión resultante se agitó por vórtice y se sometió a ultrasonido, y luego se filtró. Los sólidos se enjuagaron con MTBE y EtOAc y se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (64,2 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 361,2 (M+H).

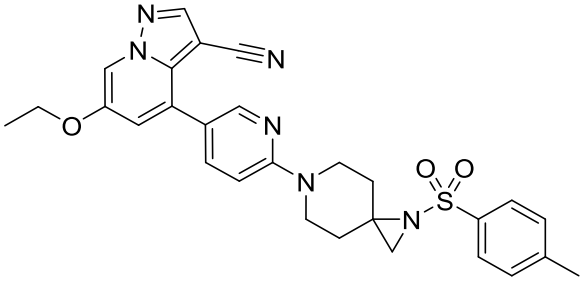
[002241] **Ejemplo 507**



[002242] 6-etoxi-4-(6-((1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002243] Una mezcla de 4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 506**; 25 mg, 0,058 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (11,20 µl, 0,08654 mmol), KOtBu (22,66 mg, 0,2019 mmol), $Pd_2(dba)_3$•*$CHCl_3$* (2.986 mg, 0,002885 mmol) y X-phos (5,501 mg, 0,01154 mmol) en tolueno (576,9 µl) se roció con $N_{2(g)}$ durante 30 segundos. Después de sellar el recipiente de reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-65 % de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (12,5 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

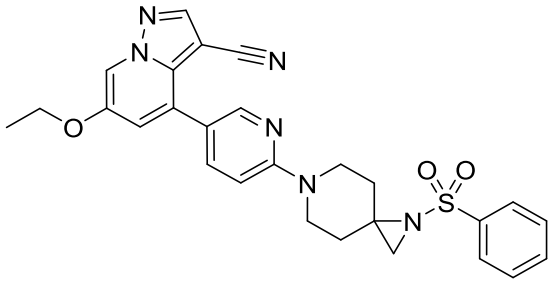
[002244] **Ejemplo 508**



[002245] 6-etoxi-4-(6-(1-tosil-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002246] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P93**; 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. Se agregó TsCl adicional (38 mg, 0,20 mmol). Después de agitar durante 15 h más a temperatura ambiente, la mezcla 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).

[002247] **Ejemplo 509**



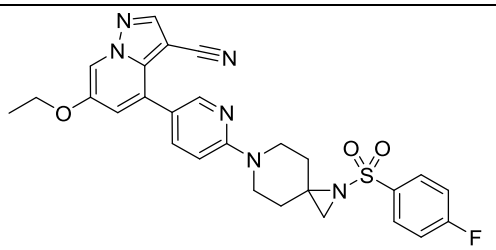
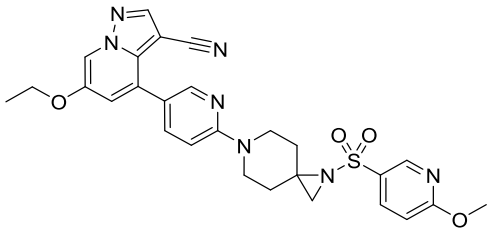
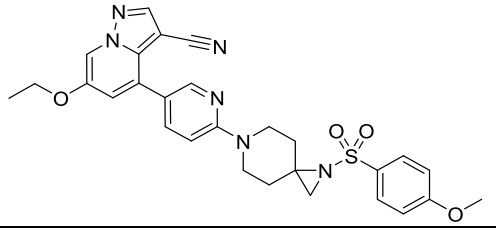
[002248] 6-etoxi-4-(6-(1-(fenilsulfonil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002249] Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93,** 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (57 µl, 0,41 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con cloruro de bencensulfonilo (32,52 µl, 0,2548 mmol) y DMAP (1,245 mg, 0,01019 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-70 % de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (26 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

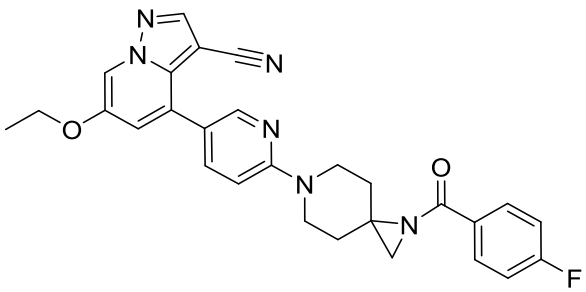
[002250] Los compuestos de la Tabla **FF** se prepararon con el uso de un método

similar al descrito en la síntesis 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 (**Ejemplo 509**), reemplazando cloruro de bencensulfonilo por el cloruro de sulfonilo adecuado. Se omitió DMAP en la preparación del Ejemplo 510. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Los compuestos del título se aislaron luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla FF

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS apci (m/z)
510		6-etoxi-4-(6-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	533,1 (M+H)
511		6-etoxi-4-(6-(1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	546,1 (M+H)
512		6-etoxi-4-(6-(1-((4-metoxifenil)sulfonil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	545,2 (M+H)

[002251] **Ejemplo 513**

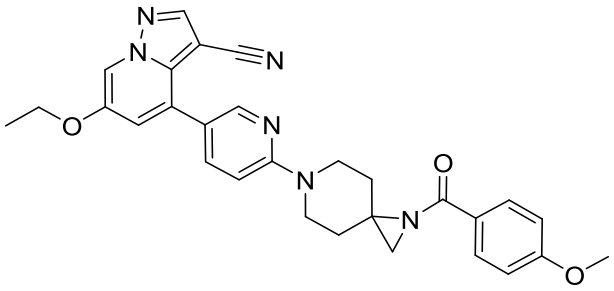


[002252] 6-etoxi-4-(6-(1-(4-fluorobenzoil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002253] Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y

TEA (56,82 µl, 0,4077 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 4-fluorobenzoílo (14,67 µl, 0,1223 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9.466 µl, 0,1223 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se trató con DBU (2 gotas). La mezcla resultante se agitó durante 15 h más a temperatura ambiente, y luego durante 1,5 h a 40 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó 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 (11 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,1 (M+H).

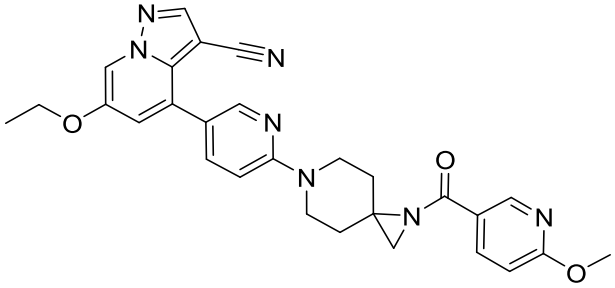
[002254] **Ejemplo 514**



[002255] 6-etoxi-4-(6-(1-(4-metoxibenzoil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002256] Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (56,8 µl, 0,408 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 4-metoxibenzoílo (16,6 µl, 0,122 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9,47 µl, 0,122 mmol), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se trató con DBU (2 gotas). La mezcla resultante se agitó durante 15 h más a temperatura ambiente, y luego durante 1,5 h a 40 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó 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 (3 mg, 6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

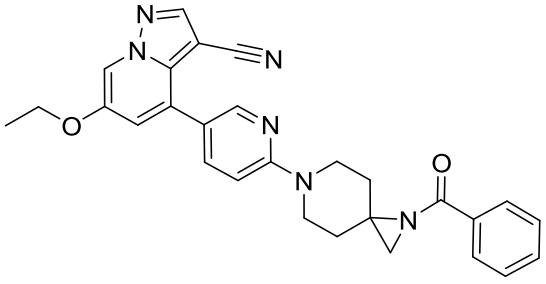
[002257] **Ejemplo 515**



[002258] 6-etoxi-4-(6-(1-(6-metoxinicotinoil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002259] Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (56,8 µl, 0,408 mmol) en DCM (1 ml) se trató con una solución de cloruro de 6-metoxinicotinoílo clorhidrato (**Intermediario R22**; 21,0 mg, 0,122 mmol) en DCM (0,5 ml) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9,46 µl, 0,122 mmol), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se trató con DBU (61,6 µl, 0,408 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50 % de EtOAc en hexanos con 2 % de TEA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (12 mg, 23 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

[002260] **Ejemplo 516**



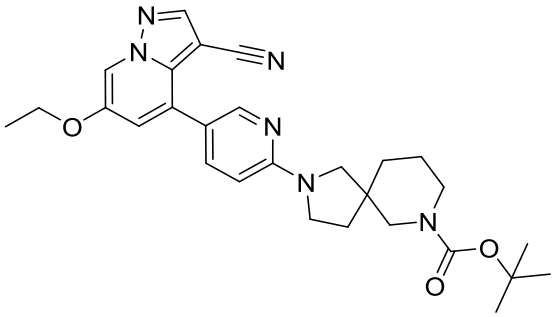
[002261] 4-(6-(1-benzoil-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002262] Etapa 1: Preparación de (4-benzamido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil metansulfonato. Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (56,8 µl, 0,408 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de benzoílo (14,2 µl, 0,122 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9,47 µl, 0,122 mmol) y se agitó

durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró 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 el compuesto del título (28 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,1 (M+H).

[002263] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(1-benzoil-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (4-benzamido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil metansulfonato (Etapa 1; 28 mg, 0,049 mmol) en THF (1 ml) se trató con DBU (15 µl, 0,097 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, luego durante 1 h a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó 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 (22 mg, 94 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,1 (M+H).

[002264] **Ejemplo 517**

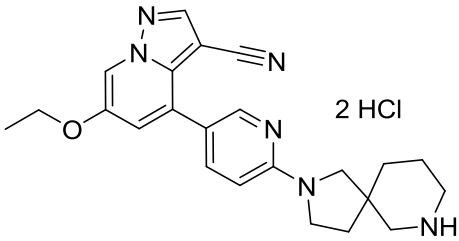


[002265] ter-butil 2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato

[002266] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**; 108 mg, 0,383 mmol), ter-butil 2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato (110 mg, 0,459 mmol) y DIEA (200 µl, 1,15 mmol) en DMSO (957 µl) se agitó durante 23 h a 90 °C. Ter-butil 2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato adicional (alrededor de 20 mg, 0,083 mmol) se introdujo. La mezcla resultante se agitó durante 3 d adicionales a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la filtración al vacío. Los sólidos aislados se enjuagaron con agua (3 x 5 ml), luego se disolvieron en MTBE (25 ml). La solución de MTBE se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de

fase inversa C18 (con el uso de 5-55 % de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (56 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,25 (M+H).

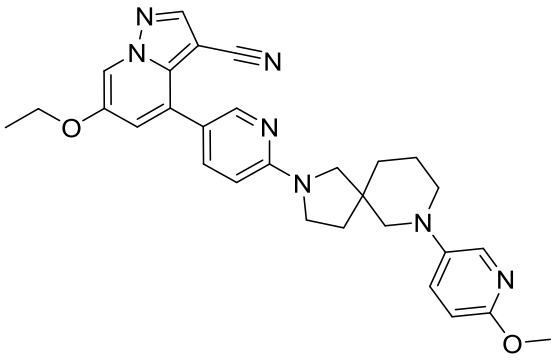
[002267] **Ejemplo 518**



[002268] 4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[002269] Una solución de ter-butil 2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato (**Ejemplo 517**; 54 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató con HCl 5-6 N en iPrOH (430 µl, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de diluirla con MTBE (2 ml). La suspensión resultante se filtró al vacío, y los sólidos se recolectaron para obtener el compuesto del título (45 mg, 87 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

[002270] **Ejemplo 519**

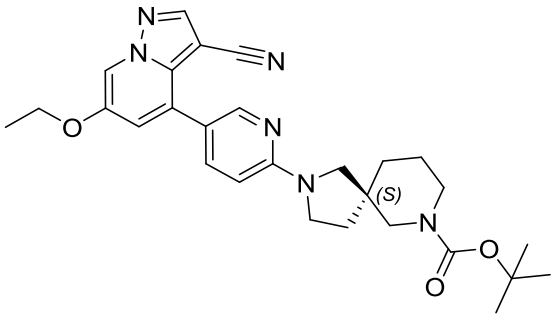


[002271] 6-etoxi-4-(6-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002272] Una mezcla de 4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 518**; 25 mg, 0,053 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (10,21 µl, 0,07888 mmol), KOtBu (29,50 mg, 0,2629 mmol), $Pd_2(dba)_3$•*$CHCl_3$* (2,722 mg, 0,002629 mmol) y X-phos (5,014 mg, 0,01052 mmol) en tolueno (525,9 µl) se roció con $N_{2(g)}$ durante 30 segundos. Después de sellar el recipiente de reacción en $N_{2(g)}$, la mezcla de reacción se agitó durante 26 h a 100 °C.

Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-50 % de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (14 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

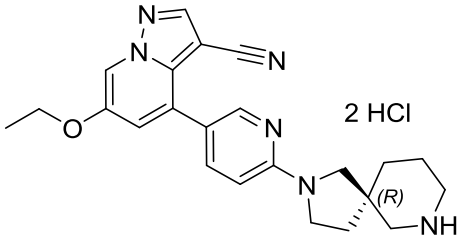
[002273] **Ejemplo 520**



[002274] ter-butil (S)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato

[002275] Usa suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**; 108 mg, 0,383 mmol), ter-butil (S)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato (obtenido de WuXi AppTec, 110 mg, 0,459 mmol) y DIEA (200 µl, 1,15 mmol) en DMSO (957 µl) se agitó durante 3 h a 90 °C. Se introdujo ter-butil (S)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato adicional (18 mg, 0,075 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h más a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, y luego se filtró al vacío. Los sólidos aislados se enjuagaron con agua (3 x 5 ml) y se secaron en alto vacío durante la noche para obtener limpiamente el compuesto del título (166 mg, 84 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[002276] **Ejemplo 521**



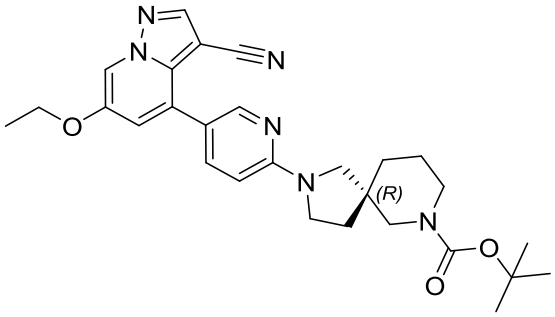
[002277] (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[002278] Método A. Una solución de ter-butil (S)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-

a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato (**Ejemplo 520**; 150 mg, 0,298 mmol) en HCl 5-6 N en iPrOH (1,19 ml, 5,97 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de diluirla con EtOH (1 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min, y luego se filtró al vacío. Los sólidos aislados se enjuagaron secuencialmente con EtOH (3 x 200 µl) y Et_2O (3 x 1 ml), y se apartaron. El filtrado se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo sólido se combinó con los sólidos de la filtración y se secó en alto vacío durante la noche para obtener limpiamente el compuesto del título (141 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

[002279] Método B. 4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato racémico (**Ejemplo 518**; 10 mg, 0,021 mmol) se dividió en $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y $CHCl_3$. Luego de la separación de fases, los extractos orgánicos se disolvieron en una mezcla de solventes de MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1), luego se sometió a SFC y HPLC quiral (ChiralTech IA; 5 a 70 % de Solvente A en Solvente B; Solvente A = MeOH:IPA:DIEA / 80:20:0,1; Solvente B = CO_2). Las fracciones que contenían el Pico 1 de esta separación quiral se aislaron, se combinaron y se concentraron al vacío para obtener (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (3,5 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H). La quiralidad se asignó mediante comparación de HPLC quiral del material recolectado del Pico 1 con (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato preparado de acuerdo con el Método A para la preparación de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (3,5 mg, 83 % de rendimiento).

[002280] **Ejemplo 522**

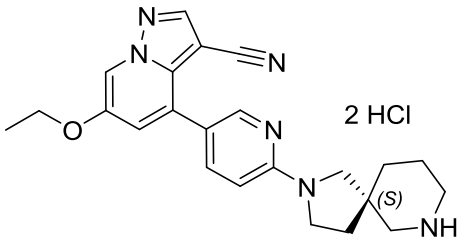


[002281] ter-butil (R)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato

[002282] Usa suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**; 108 mg, 0,383 mmol), ter-butil (R)-2,7-

diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato (obtenido de WuXi AppTec, 110 mg, 0,459 mmol) y DIEA (200 µl, 1,15 mmol) en DMSO (957 µl) se agitó durante 3 h a 90 °C. Se introdujo ter-butil (R)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato adicional (18 mg, 0,075 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h más a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la filtración al vacío. Los sólidos aislados se enjuagaron con agua (3 x 5 ml), y luego se secaron en alto vacío durante la noche para obtener limpiamente el compuesto del título (180 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[002283] **Ejemplo 523**



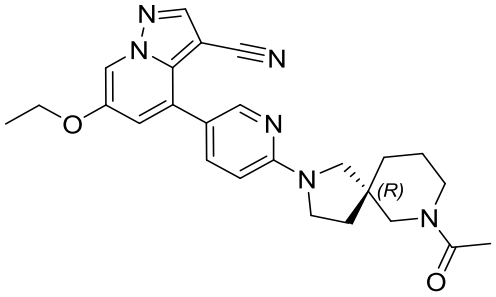
[002284] (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[002285] Método A. Una solución de ter-butil (R)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-carboxilato (**Ejemplo 522**; 160 mg, 0,318 mmol) en HCl 5-6 N en iPrOH (1,27 ml, 6,37 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de diluirla con EtOH (1 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min, y luego se filtró al vacío. Los sólidos aislados se enjuagaron secuencialmente con EtOH (3 x 200 µl) y Et_2O (3 x 1 ml), y se apartaron. El filtrado se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo sólido se combinó con los sólidos de la filtración y se secó en alto vacío durante la noche para obtener limpiamente el compuesto del título (141 mg, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

[002286] Método B. 4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato racémico (**Ejemplo 518**; 10 mg, 0,021 mmol) se dividió en $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y $CHCl_3$. Luego de la separación de fases, los extractos orgánicos se disolvieron en una mezcla de solventes de MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1), luego se sometió a SFC y HPLC quiral (ChiralTech IA; 5 a 70 % de Solvente A en Solvente B; Solvente A = MeOH:IPA:DIEA / 80:20:0,1; Solvente B = CO_2). Las fracciones que contenían el Pico 2 de esta separación quiral se aislaron independientemente, se combinaron y se concentraron al vacío para obtener (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-

3-carbonitrilo (4 mg, 94 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H). La quiralidad se asignó mediante comparación de HPLC quiral del material preparado de acuerdo con el Método A para la preparación de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

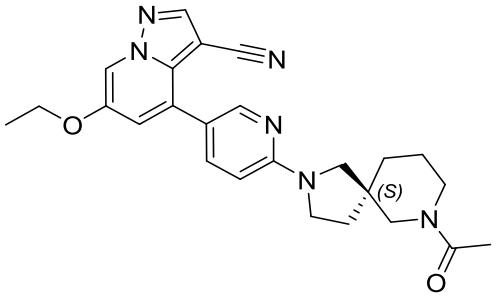
[002287] **Ejemplo 524**



[002288] (R)-4-(6-(7-acetil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002289] Una mezcla de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 523**; 5,7 mg, 0,012 mmol) y cloruro de acetilo (1,3 µl, 0,018 mmol) en DCM (60 µl) se trató con DIEA (6,3 µl, 0,036 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml), luego se lavó secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (1 ml) y agua (1 ml), se filtró a través de una frita del PS y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,5 mg, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

[002290] **Ejemplo 525**

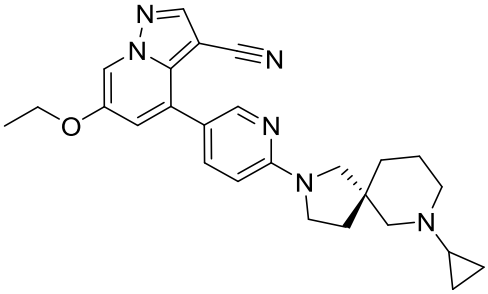


[002291] (S)-4-(6-(7-acetil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002292] Una mezcla de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 521**; 5,3 mg, 0,011 mmol) y cloruro de acetilo (1,2 µl, 0,017 mmol) en DCM (56 µl) se trató con DIEA (5,8 µl, 0,033 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml), luego se lavó secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (1 ml) y agua

(1 ml), se filtró a través de una frita del PS y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,6 mg, 32 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

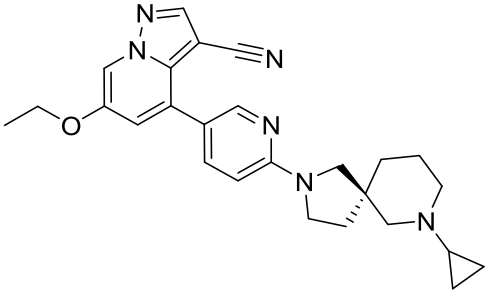
[002293] **Ejemplo 526**



[002294] (S)-4-(6-(7-ciclopropil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002295] Una mezcla de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 523**; 25 mg, 0,0526 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (52,9 µl, 0,263 mmol), tamices moleculares 4Å secos y ácido acético (63,2 µl, 1,05 mmol) en MeOH (526 µl) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de introducir $NaBH_3CN$ (19,8 mg, 0,316 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 27 h a 50 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5 a 50 % de ACN en agua) para obtener el compuesto del título (9,7 mg, 42 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

[002296] **Ejemplo 527**

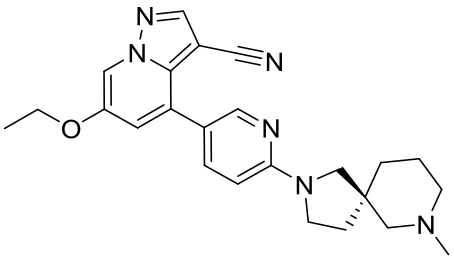


[002297] (R)-4-(6-(7-ciclopropil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002298] Una solución de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 521**; 10 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (20 µl, 0,099 mmol) y $NaBH_3CN$ (3,1 mg, 0,050 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató secuencialmente con ácido acético (14 µl, 0,25 mmol) y $Me_4N(AcO)_3BH$ (13 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d antes de introducir secuencialmente (1-

etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (20 µl, 0,099 mmol) y $NaBH_3CN$ (3,1 mg, 0,050 mmol) adicionales. La mezcla se agitó durante un período de 2 d más, antes de agregar tamices moleculares secos (20 mg). La mezcla se agitó durante un período de 24 h finales a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se lavaron con DCM (2 x 2 ml). El filtrado de DCM se lavó con $NaOH_{(ac)}$ 1 N (1 ml) en una frita del PS, luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 0-60 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,3 mg, 12 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

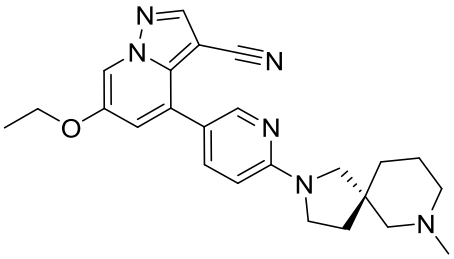
[002299] **Ejemplo 528**



[002300] (R)-6-etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002301] Una mezcla de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 521**; 20 mg, 0,042 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua; 31,52 µl, 0,4207 mmol) en DCM (210,3 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (178,3 mg, 0,8414 mmol), luego se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc (1 ml) y $NaOH_{(ac)}$ 2 M (1 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-40 % de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (9,6 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

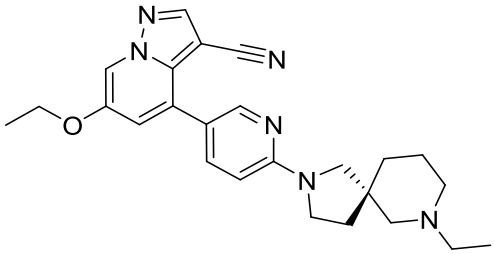
[002302] **Ejemplo 529**



[002303] (S)-6-etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002304] Una mezcla de ((S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 523**; 15 mg, 0,032 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua; 23,7 µl, 0,316 mmol) en DCM (158 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (134 mg, 0,631 mmol), luego se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc (1 ml) y $NaOH_{(ac)}$ 2 M (1 ml). Luego de la separación de fases, la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc adicional (1 ml). Los extractos orgánicos se combinaron 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 como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (13 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 417,25 (M+H).

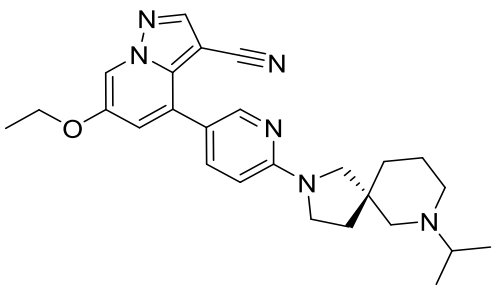
[002305] **Ejemplo 530**



[002306] (S)-6-etoxi-4-(6-(7-etil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002307] Una mezcla de ((S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 523**; 15 mg, 0,032 mmol) y acetaldehído (7,5 mg, 0,063 mmol) en DCM (158 µl) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (40 mg, 0,19 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc (1 ml) y $NaOH_{(ac)}$ 2 M (1 ml). Luego de la separación de fases, la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc adicional (1 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-60 % de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (8,5 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

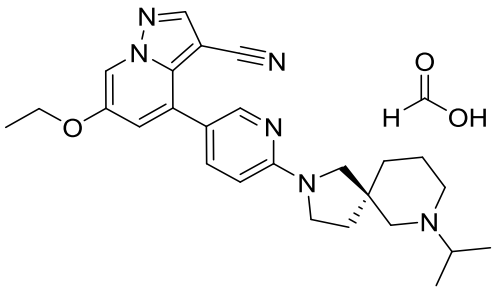
[002308] **Ejemplo 531**



[002309] (S)-6-etoxi-4-(6-(7-isopropil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002310] Una mezcla de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 523**; 15 mg, 0,032 mmol) y 2-yodopropano (5,90 mg, 0,0347 mmol) en DCM (158 µl) se trató con DIEA (5,50 µl, 0,0316 mmol), luego el recipiente de reacción se selló. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 50 °C. Se introdujeron 2-yodopropano (una gota) y DIEA (una gota), el recipiente se volvió a sellar, y la mezcla se agitó durante 2 h más a 50 °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 en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (10,3 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,3 (M+H).

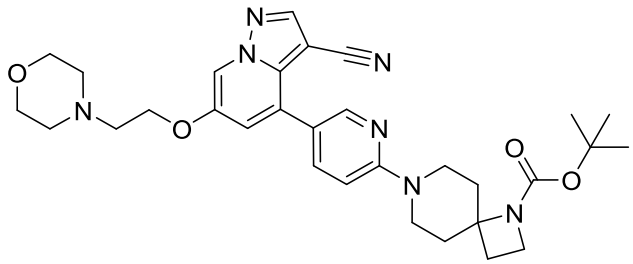
[002311] **Ejemplo 532**



[002312] formiato de (R)-6-etoxi-4-(6-(7-isopropil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002313] Una mezcla de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 521**; 15 mg, 0,032 mmol) y 2-yodopropano (5,9 mg, 0,035 mmol) en DCM (158 µl) se trató con DIEA (16 µl, 0,035 mmol), luego el recipiente de reacción se selló. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se introdujo 2-yodopropano (una gota) y DIEA (una gota), el recipiente se volvió a sellar y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-40 % de ACN en agua con 0,1 % de ácido fórmico como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6,7 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,3 (M+H).

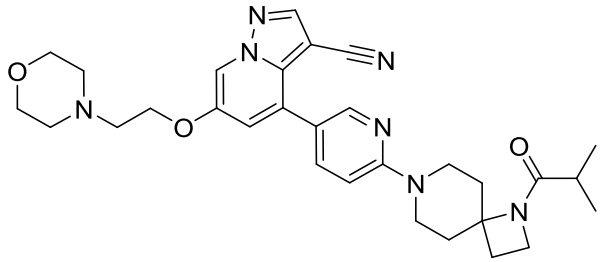
[002314] **Ejemplo 533**



[002315] ter-butil 7-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxilato

[002316] Una suspensión de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P95**; 400 mg, 1,09 mmol) en DMSO (2,5 ml) se trató con DIEA (570,5 µl, 3,266 mmol) y ter-butil 1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxilato (345,0 mg, 1.524 mmol), y luego se agitó durante 17 h a 90 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con agua (10 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se filtró. Los sólidos aislados se enjuagaron con agua y se secaron en alto vacío durante la noche para obtener limpiamente el compuesto del título (650,6 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 574,3 (M+H).

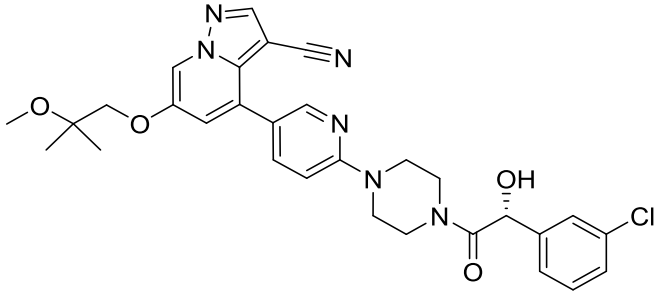
[002317] **Ejemplo 534**



[002318] 4-(6-(1-isobutiril-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002319] Una solución de 4-(6-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P96**; 25 mg, 0,046 mmol) en DMA (500 µl) se trató secuencialmente con DIEA (23,9 µl, 0,137 mmol), ácido isobutírico (6,36 µl, 0,0686 mmol) y HATU (26,1 mg, 0,0686 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con agua para disolver el precipitado, y la solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95 % de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (10,4 mg, 42 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

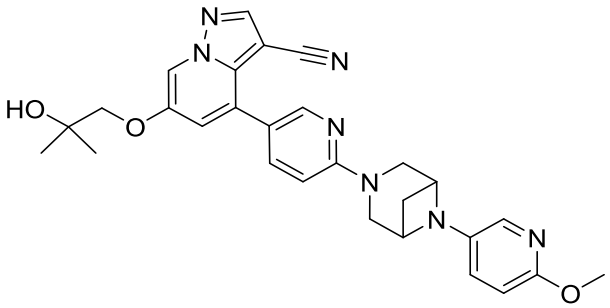
[002320] **Ejemplo 535**



[002321] (R)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002322] Una solución de 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Ejemplo 246**; 25 mg, 0,052 mmol) y ácido (R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacético (10 mg, 0,052 mmol) en DCM (520 µl) se trató secuencialmente con DIEA (55 µl, 0,313 mmol) y HATU (22 mg, 0,057 mmol), luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de acetona/ hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (27 mg, 42 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 575,2 (M+H).

[002323] **Ejemplo 536**

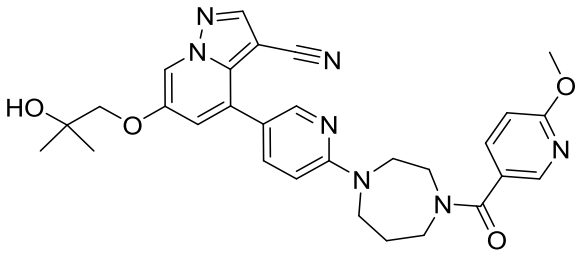


[002324] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002325] Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P43**; 100 mg, 0,210 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (40,66 µl, 0,3142 mmol), KOtBu (117,5 mg, 1,047 mmol), $Pd_2(dba)_3$•*$CHCl_3$* (10,84 mg, 0,01047 mmol) y X-phos (19,97 mg, 0,04189 mmol) en tolueno (1047 µl) se roció con $N_{2(g)}$ durante 30 segundos. Después de sellar el recipiente en $N_{2(g)}$, la mezcla de reacción se agitó durante 90 min

a 100 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en DCM (10 ml) y agua (10 ml). Después de la separación de fases, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos 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 de fase inversa C18 (con el uso de 5-55 % de ACN en agua, y nuevamente con el uso de 5-45 % de ACN en agua como los eluyentes del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (4 mg, 4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

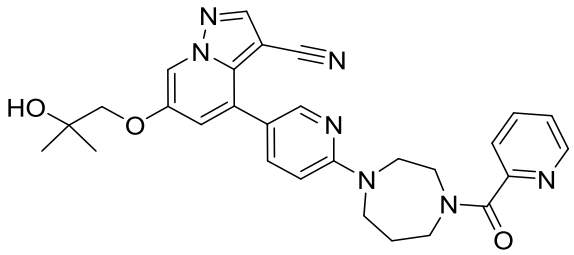
[002326] Ejemplo 537



[002327] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002328] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P98**; 50 mg, 0,0788 mmol), DIEA (68,6 µl, 0,394 mmol), HATU (89,9 mg, 0,236 mmol) y ácido 6-metoxinicotínico (36,2 mg, 0,236 mmol) en DMF (500 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con DIEA (50 µl, 0,287 mmol), ácido 6-metoxinicotínico (30 mg, 0,196 mmol) y HATU (50 mg, 0,131 mmol) adicionales, y se agitó durante 5 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Después de la separación de fases, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados 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 0-20 % de MeOH [1 % de NH_4OH]/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (42,7 mg de rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

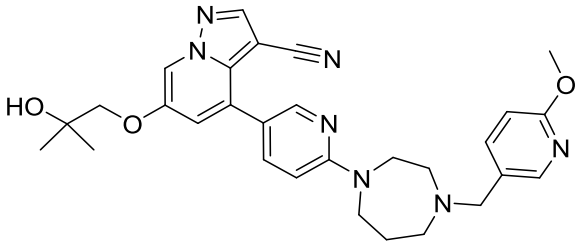
[002329] **Ejemplo 538**



[002330] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-picolinoil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002331] El compuesto del título (37,5 mg, 93 % de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para (6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 537**), reemplazando ácido 6-metoxinicotínico por ácido picolínico. MS (apci) m/z = 512,25 (M+H).

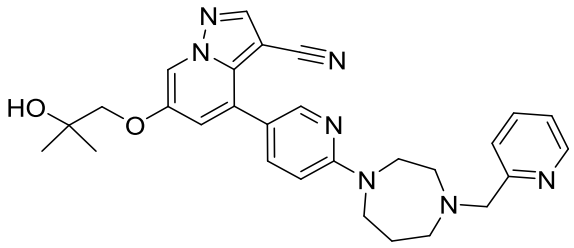
[002332] **Ejemplo 539**



[002333] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002334] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P98**; 50 mg, 0,0788 mmol), TEA (54,9 µl, 0,394 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (50,1 mg, 0,236 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (32,4 mg, 0,236 mmol) en DMF (500 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Después de la separación de fases, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados 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 0-20 % de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (33,8 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

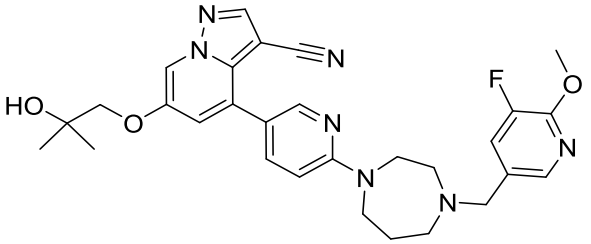
[002335] **Ejemplo 540**



[002336] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002337] El compuesto del título (39 mg, 99 % de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 539**), reemplazando 6-metoxinicotinaldehído por picolinaldehído. MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

[002338] **Ejemplo 541**

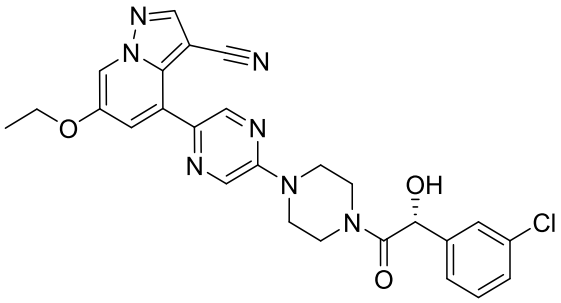


[002339] 4-(6-(4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002340] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P98**; 50 mg, 0,0788 mmol) en DMA (500 µl) se trató con 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehído (36,7 mg, 0,237 mmol), TEA (77 µl, 0,55 mmol) y ($NaBH(AcO)_3$ (50 mg, 0,237 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con TEA adicional (77 µl, 0,55 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (50 mg, 0,237 mmol) y 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehído (36,7 mg, 0,237 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que el consumo del material de inicio se había completado. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-25 % de EtOAc/MeOH como el eluyente del gradiente) y una vez más 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 impuro como la sal de TFA. La sal de TFA se neutralizó con NaOH 1 M y salmuera, y luego se extrajo con EtOAc. Los

extractos orgánicos luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (30 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

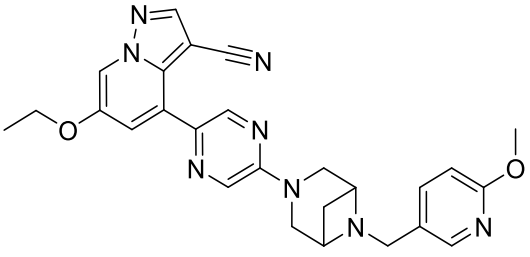
[002341] **Ejemplo 542**



[002342] (R)-4-(5-(4-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002343] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P101**; 35 mg, 0,061 mmol), ácido (R)-(-)-3-cloromandélico (14 mg, 0,073 mmol), HATU (25 mg, 0,067 mmol) en DCM (606 µl) se trató con DIEA (32 µl, 0,18 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de EtOAc en hexanos, luego 0-10 % de MeOH en EtOAc como los eluyentes del gradiente), y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con MeOH. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para obtener limpiamente el compuesto del título (6 mg, 19 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

[002344] **Ejemplo 543**

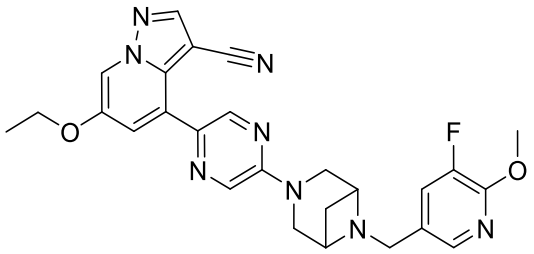


[002345] 6-etoxi-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002346] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P103**; 20 mg, 0,034 mmol) en DCM (679 µl) se trató con 6-

metoxinicotinaldehído (14 mg, 0,10 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (36 mg, 0,17 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH) para obtener limpiamente el compuesto del título (15 mg, 92 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

[002347] **Ejemplo 544**

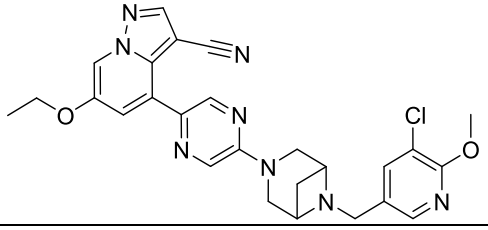
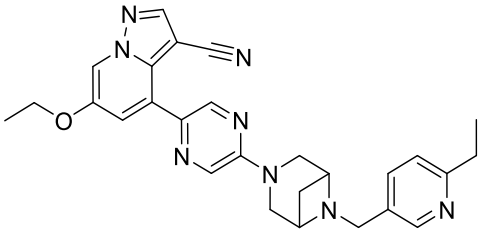
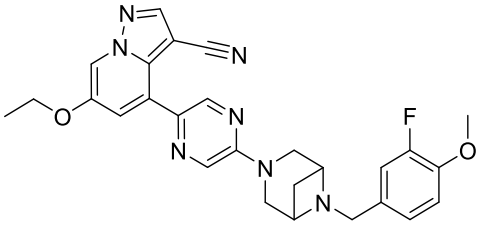
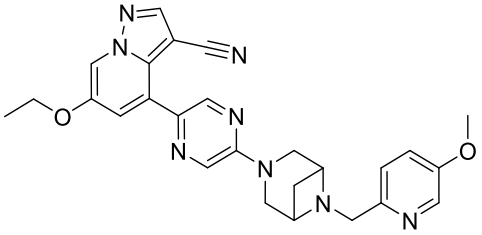


[002348] 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

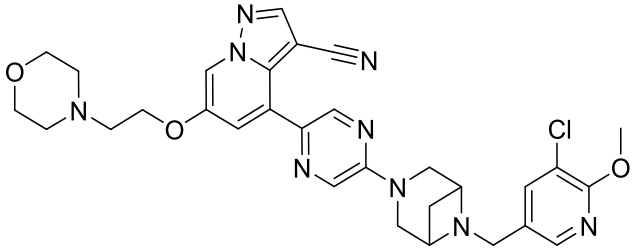
[002349] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P103**; 20 mg, 0,034 mmol) en DCM (679 µl) se trató con 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehído (16 mg, 0,10 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (36 mg, 0,17 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (14 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[002350] Los compuestos de la Tabla **GG** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 544**), reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehído por el aldehído adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, ya que dichas 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 GG

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS apci (m/z)
545		4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,1 (M+H)
546		6-etoxi-4-(5-(6-((6-etilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	481,2 (M+H)
547		6-etoxi-4-(5-(6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
548		6-etoxi-4-(5-(6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)

[002351] **Ejemplo 549**

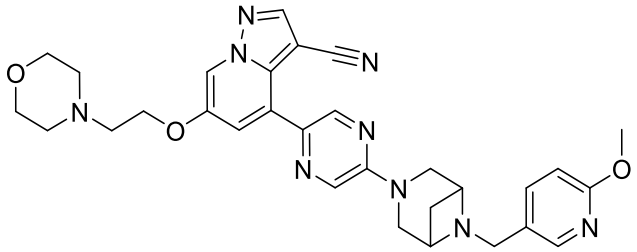


[002352] 4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002353] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P106**; 22,2 mg, 0,0329 mmol) en DCM (658,2 µl) se trató secuencialmente con 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (28,23 mg, 0,1646 mmol) y

$NaBH(AcO)_3$ (69,75 mg, 0,3291 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa con disco de PVDF (0,45 µm). El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100 % de DCM en hexanos, luego 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como los eluyentes del gradiente). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron al vacío y se azeotropó con Et_2O para obtener limpiamente el compuesto del título (13,08 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 602,2 (M+H).

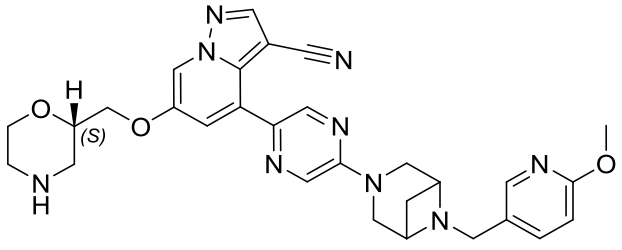
[002354] **Ejemplo 550**



[002355] 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002356] El compuesto del título (2,07 mg, 7 % de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la síntesis de 4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 549**), reemplazando (5-cloro-6-metoxinicotinaldehído por 6-metoxinicotinaldehído, y mediante purificación cromatográfica adicional (con el uso de una columna de sílice y 0-10 % de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente). MS (apci) m/z = 568,3 (M+H).

[002357] **Ejemplo 551**

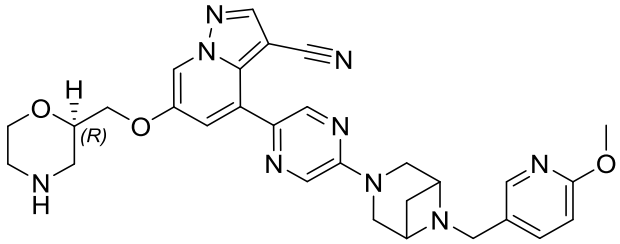


[002358] 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002359] Una solución de ter-butil (2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P112**; 55,9 mg, 0,0855 mmol) en

DCM (2,0 ml) se trató con TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener la sal de TFA. El residuo de la sal de TFA se purificó y convirtió a la base libre mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20 % de DCM/MeOH/2 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener claramente el compuesto del título (19 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

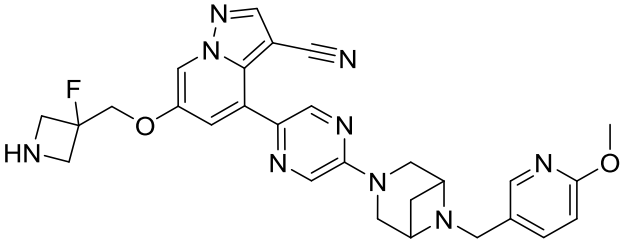
[002360] **Ejemplo 552**



[002361] 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((R)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002362] El compuesto del título (1,6 mg, 3 % de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la síntesis de 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 551**), reemplazando ter-butil (2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P112**) por ter-butil (2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P111**). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

[002363] **Ejemplo 553**

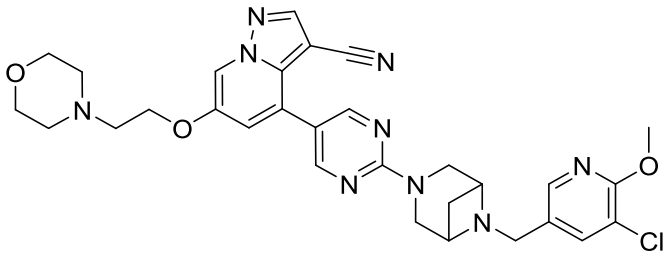


[002364] 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002365] Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (**Intermediario P115**; 48 mg, 0,075 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató con TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La

mezcla resultante se diluyó con DCM (10 ml) y se neutralizó mediante extracción con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (10 ml). La mezcla bifásica se extrajo con DCM adicional (3x), y los extractos combinados de DCM se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM (1 ml) y pentano (5 ml). El precipitado que se formó se recolectó mediante filtración al vacío y se secó en alto vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (20 mg, 49 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

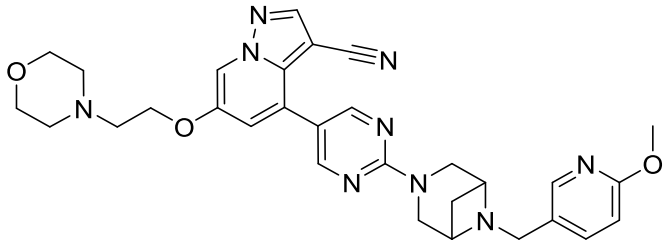
[002366] **Ejemplo 554**



[002367] 4-(2-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002368] Una mezcla de 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (59,56 mg, 0,3471 mmol), 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P117**; 31 mg, 0,069 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (147,1 mg, 0,6943 mmol) en DCM (694,3 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-10 % de MeOH en EtOAc con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (15,19 mg, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 602,3 (M+H).

[002369] **Ejemplo 555**

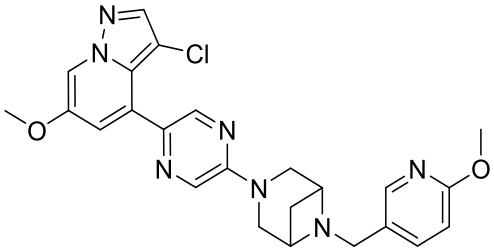


[002370] 4-(2-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002371] Una mezcla de 6-metoxinicotinaldehído (47,6 mg, 0,347 mmol), 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P117**; 31 mg, 0,069 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (147 mg, 0,694 mmol) en DCM (694 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (7,37 mg, 19 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 568,3 (M+H).

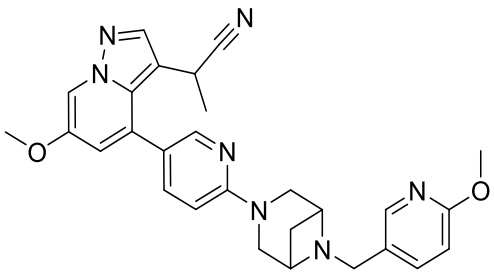
[002372] **Ejemplo 556**



[002373] 3-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano

[002374] Una mezcla de 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (**Intermediario P98**; 75 mg, 0,24 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R25**; 108 mg, 0,16 mmol), X-phos (15 mg, 0,032 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (7,4 mg, 0,0081 mmol) en dioxano (810 µl) se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (243 µl, 0,49 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, y luego el recipiente de reacción 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 10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío, y el residuo se trituró con DCM (0,5 ml) y pentano (1 ml). El precipitado se recolectó mediante filtración, y se secó al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (10 mg, 13 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,1 (M+H).

[002375] **Ejemplo 557**

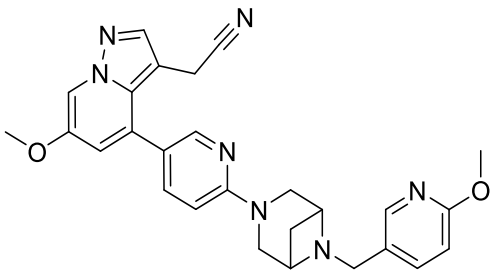


[002376] 2-(6-metoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propanonitrilo

[002377] Una mezcla de 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propanonitrilo (**Intermediario P120**; 33 mg, 0,12 mmol), 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R28**; 42 mg, 0,099 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,0099 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (250 µl, 0,50 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó durante 15 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 0-30 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), se convirtió en la base libre con $NaHCO_3$ (ac) saturado, se extrajo con DCM y se concentró para obtener limpiamente el compuesto del título (33 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[002378] **Ejemplo 558**



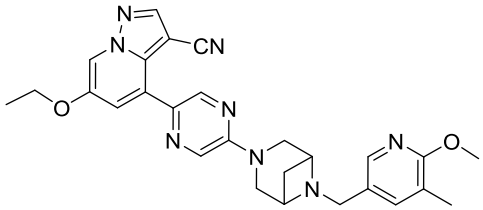
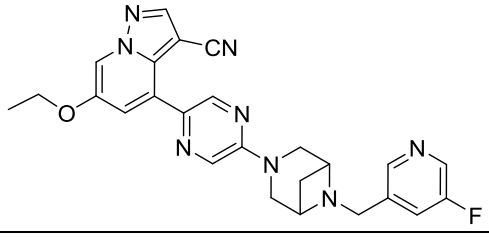
[002379] 2-(6-metoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetonitrilo

[002380] Una mezcla de 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetonitrilo (**Intermediario P122**; 32 mg, 0,12 mmol), 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (**Intermediario R28**; 42 mg, 0,099 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,0099 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (250 µl, 0,50 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó durante 15 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 0-30 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA como el eluyente del gradiente), se convirtió en la base libre con $NaHCO_3$ (ac) saturado, se extrajo con DCM y se concentró para obtener limpiamente el compuesto del título (36 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

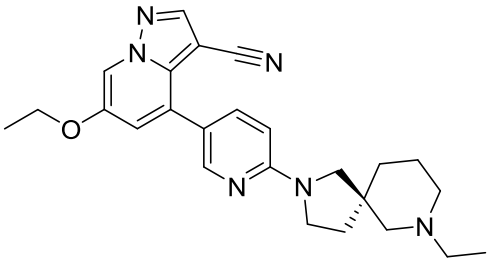
[002381] Los compuestos de la Tabla **HH** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 544**), reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehído por el aldehído

adecuado.

Tabla HH

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS apci (m/z)
559		6-etoxi-4-(5-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	497,2 (M+H)
560		6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	471,2 (M+H)

[002382] **Ejemplo 561**



[002383] (R)-6-etoxi-4-(6-(7-etil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002384] El compuesto se preparó con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de (R)-6-etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 528**), reemplazando formaldehído por acetaldehído. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (5 a 45 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA), y luego se convirtió en base libre con $NaHCO_3$ (sat.) para obtener el producto del título como un sólido (3,9 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 431,3 (M+H).

Abreviaturas:

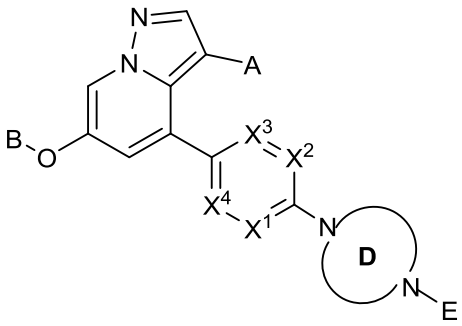
18-corona-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
(±)-BINAP	2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno
Bis(pinacolato)diboro	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2''-bi(1,3,2-dioxaborolano)
BF_3•Et_2O	Trifluoruro de boro dietil eterato
Boc	grupo ter-butil carboxilato
Boc-anhídrido	di-ter-butil dicarbonato
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
CuI	Yoduro de cobre (I)
$Cu(OAc)_2$	Diacetato de cobre (II)
d	día, días
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
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
DMP	Periodinano de Dess-Martin; 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DMSO	Dimetilsulfóxido
dioxano	1,4-dioxano
EDC-HCl	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
iPrOH	Isopropanol
i-PrMgCl	Cloruro de isopropil magnesio
KOAc	Acetato de potasio
LCMS	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masa
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
MeOH	Metanol
$Me_4N(AcO)_3BH$	Triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio
min	minuto, minutos
MsCl	cloruro de metansulfonilo
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
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
Resina P1-HCO_3	Stratospheres MP-HCO3
PPTS	*p*-toluensulfonato de piridinio
Frita de PS	"Separadores de fases Isolute®" de Biotage®
Papel de 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
Tf-O-Tf	anhídrido trifluorometansulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
Trifosgeno	carbonato de (bis(triclorometilo)
TsCl	cloruro de 4-toluensulfonilo
X-Phos	diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I**:



I

y sus sales y solvatos aceptables en la industria farmacéutica, en donde:

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

A es H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropilo, -CH_2CN o -$CH(CN)CH_3$;

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 1-3 fluoros o un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

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

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

(f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH y en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

(g) hetAr^1C1-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;

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

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

(j) hetCic^a-;

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

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

(m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alquilo, en donde R^1 y R^2 son independientemente H o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

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 alquil-, C1-C6 alcoxi, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, y fluoro, o en donde hetCic[a] está sustituido con oxo;

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

E es

(a) hidrógeno,

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

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

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

(e) (hidroxiC2-C6 alquil)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

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

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

anillo seleccionados independientemente de N y O,

(h) Ar^1C1-C6 alquil-,

(i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo,

(j) hetAr^2C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(k) hetAr^2(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi,

(l) hetAr^2C(=O)-,

(m) hetCic^1C(=O)-,

(n) hetCic^1C1-C6 alquil-,

(o) R^3R^4NC(=O)-,

(p) Ar^1N(R^3)C(=O)-,

(q) hetAr^2N(R^3)C(=O)-,

(r) (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(s) Ar^1SO_2-,

(t) hetAr^2SO_2-,

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

(v) Ar^1C(=O)-,

(w) Ar^1O-C(=O)-,

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

(y) (C3-C6 cicloalquil)(C1-C6 alquil)SO_2-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(z) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-,

(aa) hetCic^1-O-C(=O)-,

(bb) hetCic^1CH_2C(=O)-,

(cc) hetAr^2, o

(dd) C3-C6 cicloalquilo;

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (sustituido opcionalmente con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo, (R^pR^qN)C1-C6 alcoxi- en donde R^p y R^q son independientemente H o C1-

C6 alquilo, y (hetAr^a)C1-C6 alquil- en donde hetAr^a es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo, o Ar^1 es un anillo de fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

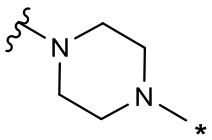
hetAr ^{2} es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S o un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo, en donde hetAr ^{2} está opcionalmente sustituido con más sustituyentes 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), R^{e}R^{f}N- en donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo, OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi- y C3-C6 cicloalquilo;

hetCic^1 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 halógeno;

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

R^4 es C1-C6 alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en D donde es



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

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de C1-C3 alquilo, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el Anillo D es no sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde E es:

(a) hidrógeno,

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

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

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

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

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

(h) Ar^1C1-C6 alquil-,

(i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo,

(j) hetAr^2C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(k) hetAr^2(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquilo o C1-C6 alcoxi,

(m) hetCic^1C(=O)-,

(n) hetCic^1C1-C6 alquil-, o

(o) R^3R^4NC(=O)-.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde E es

(h) Ar^1C1-C6 alquil-,

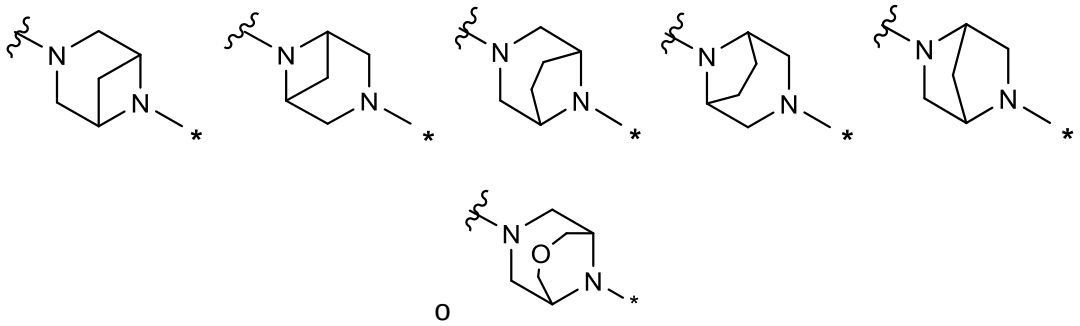
(i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, o

(j) hetAr^2C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos

de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

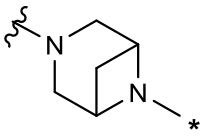
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el Anillo D es



o

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 a E.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el Anillo D donde es



10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde el Anillo D es no sustituido.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde E es

(a) hidrógeno,

(b) C1-C6 alquilo,

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

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

(e) (hidroxiC2-C6 alquil)C(=O)-,

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

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

(h) Ar^1C1-C6 alquil-,

(i) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, R^mR^nN- o R^mR^nN-CH_2-, en

donde cada R^m y R^n es independientemente H o C1-C6 alquilo,

(j) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(k) $hetAr^2$(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxiC1-C6 alquil- o C1-C6 alcoxi,

(l) $hetAr^2$C(=O)-,

(m) $hetCic^1$C(=O)-,

(o) R^3R^4NC(=O)-,

(p) Ar^1R^3NC(=O)-,

(q) $hetAr^2$N(R^3)C(=O)-,

(r) (C1-C6 alquil)SO_2-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

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

(v) Ar^1C(=O)-,

(w) Ar^1O-C(=O)-,

(x) (C3-C6 cicloalquil)CH_2C(=O)-,

(y) (C3-C6 cicloalquil)(C1-C6 alquil)SO_2-,

(z) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-,

(aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-,

(bb) $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, o

(cc) $hetAr^2$.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde E es (j) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(l) $hetAr^2$C(=O)-,

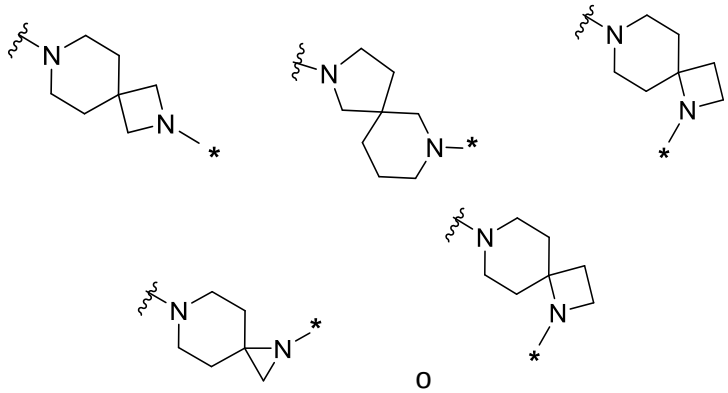
(p) Ar^1R^3NC(=O)-, o

(r) (C1-C6 alquil)SO_2-.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el Anillo D

es



o

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 a E, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el Anillo D es no sustituido.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en donde E es

(a) hidrógeno,

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

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

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

(l) $hetAr^2C(=O)$-,

(o) $R^3R^4NC(=O)$-,

(s) Ar^1SO_2-,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

(v) $Ar^1C(=O)$-,

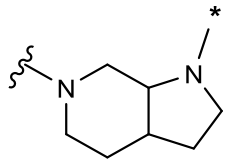
(cc) $hetAr^2$, o

(dd) C3-C6 cicloalquilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo D es un anillo heterocíclico fusionado de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno

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

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el Anillo D es



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 a E, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, OH, C1-C3 alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o C1-C3 alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, o (c) un grupo oxo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde el Anillo D es no sustituido.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en donde E es

(a) hidrógeno o

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

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde B es C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde B es hidroxiC2-C6 alquilo en donde la porción alquilo es opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde B (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde B es ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde X^1 es N, y X^2, X^3 y X^4 son CH.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde X^1, X^2, X^3 y X^4 son CH.

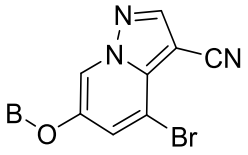
29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde A es CN.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula **I** se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 1-561 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, 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.

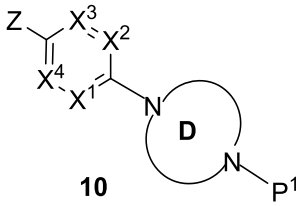
32. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde E es H, A es CN, $-CH_2CN$ o $–CH(CN)CH_3$, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, y el Anillo D son como se definen en la reivindicación 1, acoplar un compuesto correspondiente **9** que tiene la Fórmula



9

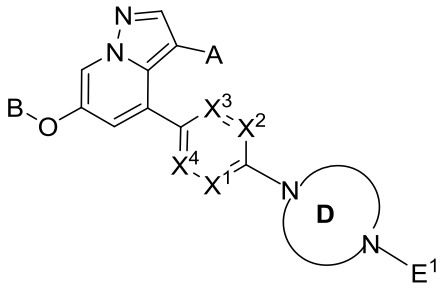
en donde B es como se define la reivindicación 1, con un éster borónico correspondiente de la fórmula **10**



10

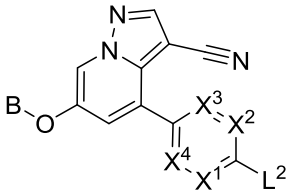
en donde P^1 es un grupo protector amino, Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ en donde R^x y R^y son H o C1-C6 alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de C1-C3 alquilo, y X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1, en la presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en la presencia de una base, seguido de la eliminación del grupo protector; o

(b) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen en la reivindicación 1 con la excepción de que E no es hidrógeno, la funcionalización de un compuesto correspondiente de la Fórmula



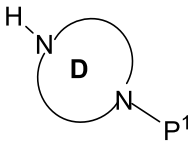
en donde A, el Anillo D, B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen la reivindicación 1 y E^1 es hidrógeno; o

(c) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es CN y el Anillo D, B, X^1, X^2, X^3, X^4 y E son como se definen para la reivindicación 1, la reacción de un compuesto correspondiente de la Fórmula **14**



14

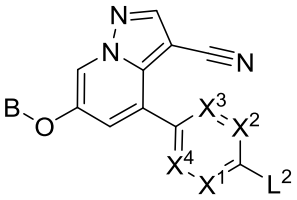
donde B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1 y L^2 es un átomo o grupo saliente, con un compuesto de la Fórmula **15**



15

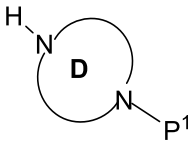
en donde P^1 es un grupo protector amino, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y funcionalizando opcionalmente el Anillo D; o

(d) para un compuesto en la reivindicación 1, en 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 en la reivindicación 1, acoplando un compuesto de la Fórmula 14



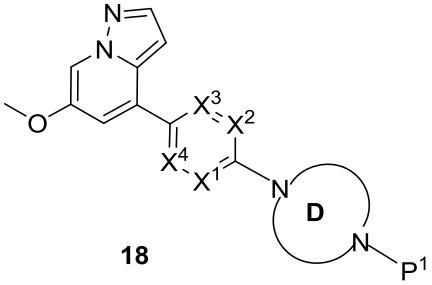
14

en donde L^2 es un átomo o grupo saliente y B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula 15



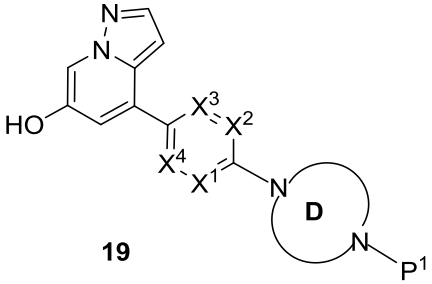
en donde P^1 es un grupo protector amino, seguido de la eliminación del grupo protector P^1; o

(e) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H, B es H, y X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen en la reivindicación 1, el tratamiento de un compuesto de la Fórmula **18**



18

en donde P^1 es un grupo protector amino y X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D son como se definen en la reivindicación 1, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**



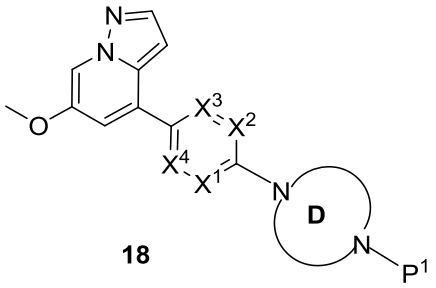
19

en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1, P^1 es un grupo protector amino, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; o

(f) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación **I** en donde A es H, B es

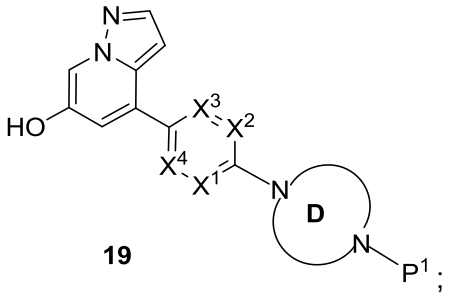
C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquilo, dihidroxiC3-C6 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquilo, ($hetAr^1$)C1-C3 alquilo, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquilo, ($hetCic^a$)C1-C3 alquilo, o $hetCic^a$, en donde R^1, R^2, $hetAr^1$, $hetCic^a$, X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D y E son como se definen en la reivindicación 1,

(i) el tratamiento de un compuesto de la Fórmula **18**



18

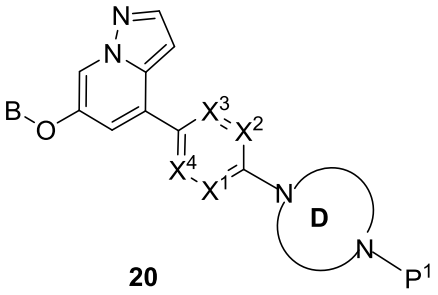
en donde P^1 es un grupo protector amino y X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D son como se definen en la reivindicación 1, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**



19;

en donde el Anillo D es como se define en la reivindicación 1**,** P^1 es un grupo protector de amino, y X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se define en la reivindicación 1;

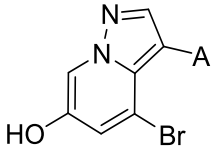
(ii) hacer reaccionar el compuesto **19** con C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido 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, o $hetCic^a$-X, en donde R^1, R^2, $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen en la reivindicación 1 y X es un átomo o grupo saliente tal como un haluro o un triflato, en la presencia de una base, para obtener el compuesto **20**



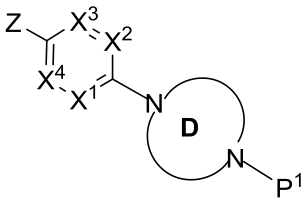
20

en donde el Anillo D es como se define en la reivindicación 1**,** P^1 es un grupo protector amino, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1 y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquilo, dihidroxiC3-C6 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquilo, (hetAr^1)C1-C3 alquilo, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquilo, (hetCic^a)C1-C3 alquilo, o hetCic^a, en donde R^1, R^2, hetAr^1, hetCic^a son como se definen en la reivindicación 1, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; o

(g) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H o Cl, B es H, y X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen en la reivindicación 1, para tratar un compuesto de la fórmula

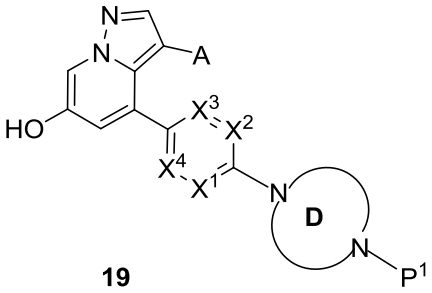


en donde A es H o Cl, con un correspondiente compuesto de éster borónico de la Fórmula **10**



10

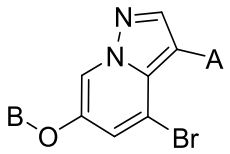
en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen pen la reivindicación 1; P^1 es un grupo protector amino; Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de C1-C3 alquilo, para obtener un compuesto de la Fórmula **19**



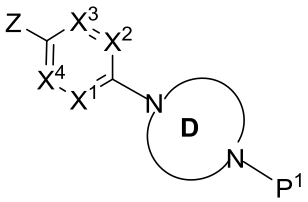
19

en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1, P^1 es un grupo protector amino y A es H o Cl, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; o

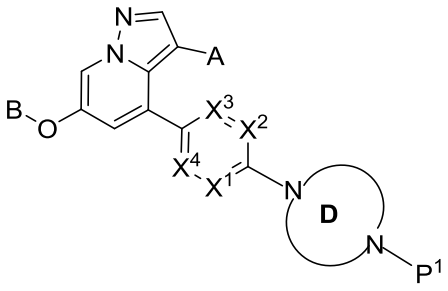
(h) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H o Cl, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen en la reivindicación 1, acoplando un compuesto de la fórmula



en donde A es H o Cl, y B es como se define en la reivindicación 1, con un correspondiente compuesto de éster borónico de la Fórmula **10**



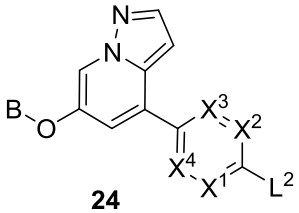
en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1; P^1 es un grupo protector amino; y Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de C1-C3 alquilo, en la presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en la presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula



en donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3, X^4 y B son como se definen en la reivindicación

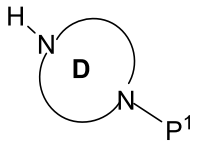
1, A es H o Cl; y P^1 es un grupo protector amino, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D;

(i) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen en la reivindicación 1, acoplando un compuesto de la Fórmula **24**

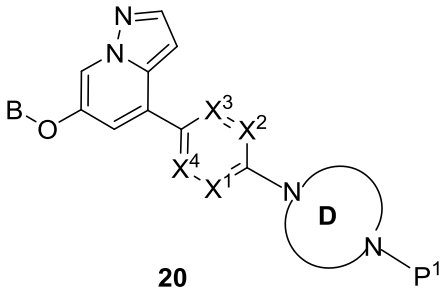


24

en donde L^2 es un grupo saliente y B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula 15



en donde P^1 es un grupo protector amino, y el Anillo D es como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la Fórmula **20**



20

en donde P^1 es un grupo protector amino, y el Anillo D, X^1, X^2, X^3, X^4 y B son como se definen en la reivindicación 1, seguido de la eliminación del grupo protector P^1 y la funcionalización opcional del Anillo D; y

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.

33. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

34. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, donde el

método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

35. 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; 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, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

36. Un método para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente, donde el método comprende administrar a un paciente al que se le identificó y diagnosticó cáncer asociado a RET una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

37. Un método para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente, donde el método comprende:

determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado con RET; y

administrar a un paciente que se determina que padece un cáncer asociado a RET una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

38. Un método para tratar a un paciente, donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, 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 los mismos.

39. Un método para seleccionar un tratamiento para un paciente, donde el

método comprende seleccionar un tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, para un paciente al que se le identificó y diagnosticó cáncer asociado a RET.

40. Un método para seleccionar un tratamiento para un paciente que padece cáncer, donde el método comprende:

determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado con RET; y

seleccionar un tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, para un paciente que se determina que padece un cáncer asociado a RET.

41. Un método para seleccionar un paciente para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, donde el método comprende:

identificar un paciente que padece cáncer asociado a RET; y

seleccionar al paciente para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

42. Un método para seleccionar un paciente que padece cáncer para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, donde el método comprende:

determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado con RET; y

seleccionar un paciente que se determina que padece un cáncer asociado a RET para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

43. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37, 40, y 42, en donde la etapa de determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado a RET incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de las mismas en una muestra del paciente.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, que comprende además:

obtener una muestra de un paciente.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la muestra es una muestra de biopsia.

46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en donde el ensayo se selecciona de un grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, e hibridación fluorescente in situ (FISH).

47. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la FISH es análisis de FISH de separación.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de nueva generación.

49. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-48, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922,

930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 51, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

54. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-48, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión de gen RET.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 54, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36, 37 y 40-55, en donde el cáncer asociado a RET 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.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de tiroides.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células pulmonares bronquiales, o adenocarcinoma pulmonar.

59. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-58, en donde el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra por vía oral.

60. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-59, que además comprende administrar una terapia adicional o agente terapéutico al paciente.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60, en donde dicha terapia adicional o agente terapéutico se selecciona de radioterapia, agentes quimioterapéuticos citotóxico, agentes terapéuticos dirigidos a la quinasa, moduladores de la apoptosis, inhibidores de la vía de transducción de señales, terapias dirigidas contra el sistema inmunitario y terapias dirigidas contra la angiogénesis.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 61, en donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más agentes terapéuticos dirigidos a la quinasa.

63. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosis separadas.

64. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden.

65. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 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 asociado a RET en un paciente.

66. El uso de acuerdo con la reivindicación 65, en donde el cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

67. El uso de acuerdo con la reivindicación 66, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

68. El uso de acuerdo con la reivindicación 67, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145,

180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

69. El uso de acuerdo con la reivindicación 68, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096.

70. El uso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L,

V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

71. El uso de acuerdo con la reivindicación 67, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

72. El uso de acuerdo con la reivindicación 66, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión del gen RET.

73. El uso de acuerdo con la reivindicación 72, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

74. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-73, en donde el cáncer asociado a RET 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.

75. El uso de acuerdo con la reivindicación 74, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de

tiroides.

76. El uso de acuerdo con la reivindicación 74, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células pulmonares bronquiales, o adenocarcinoma pulmonar.

77. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-76, en donde el medicamento se formula por administración oral.

78. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 para su uso en el tratamiento de un paciente al que se le identificó y diagnosticó cáncer asociado a RET.

79. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 78, en donde el cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 80, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 81, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640,

641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096.

83. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 82, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 80, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

85. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión del gen RET.

86. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 85, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

87. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 78-86, en donde el cáncer asociado a RET 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.

88. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de tiroides.

89. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células pulmonares bronquiales, o adenocarcinoma pulmonar.

90. Un método para inhibir la actividad quinasa RET en una célula de mamífero, donde el método comprende contactar la célula de mamífero con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

91. El método de acuerdo con la reivindicación 90, en donde el contacto ocurre in vivo.

92. El método de acuerdo con la reivindicación 90, en donde el contacto ocurre in vitro.

93. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 90-92, en

donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

94. El método de acuerdo con la reivindicación 93, en donde la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a RET de mamífero.

95. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 90-94, en donde la célula tiene una desregulación de un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos.

96. El método de acuerdo con la reivindicación 95, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

97. El método de acuerdo con la reivindicación 96, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

98. El método de la reivindicación 97, en el que la una o más mutaciones puntuales en un gen RET da como resultado la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácidos en una o más de las siguientes posiciones de aminoácidos: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096 .

99. El método de acuerdo con la reivindicación 98, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

100. El método de acuerdo con la reivindicación 96, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

101. El método de acuerdo con la reivindicación 95, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión del gen RET.

102. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET,

PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

103. Un método para tratar un síndrome del intestino irritable en un paciente, donde el método comprende administrar a un paciente al que se le identificó y diagnosticó síndrome del intestino irritable una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

104. Un método para reducir el dolor asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar a un paciente al que se le identificó y diagnosticó síndrome del intestino irritable una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

105. Un método para inhibir la metástasis de un cáncer en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31.

106. El método de acuerdo con la reivindicación 105, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, se usa en combinación con otro agente quimioterapéutico.

107. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(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 que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); y

(c) administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos un mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); o

(d) administrar dosis adicionales al 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 que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a).

108. El método de acuerdo con la reivindicación 107, en donde el agente antineoplásico en la etapa (c) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

109. El método de acuerdo con la reivindicación 107, en donde el agente antineoplásico en la etapa (c) es el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

110. El método de acuerdo con la reivindicación 107, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), y el método además comprende (e) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

111. El método de acuerdo con la reivindicación 110, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

112. El método de acuerdo con la reivindicación 111, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

113. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(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 que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); y

(c) administrar un segundo inhibidor de RET como una monoterapia o junto con

otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos un mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); o

(d) administrar dosis adicionales al 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 que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); en donde la mutación es una sustitución en una posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L, o V804E.

114. El método de acuerdo con la reivindicación 113, en donde el agente antineoplásico en la etapa (c) es el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

115. El método de acuerdo con la reivindicación 113, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), y el método además comprende (e) administrar otro agente antineoplásico.

116. El método de acuerdo con la reivindicación 115, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

117. El método de acuerdo con la reivindicación 115, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

118. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que padece cáncer y habiendo administrado previamente una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto; y

(b) administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos un mutación de resistencia a inhibidores de RET

que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto; o

(c) administrar dosis adicionales al primer inhibidor de RET al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto.

119. El método de acuerdo con la reivindicación 118, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

120. El método de acuerdo con la reivindicación 118, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto.

121. El método de acuerdo con la reivindicación 120, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, y el método además comprende (d) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

122. El método de acuerdo con la reivindicación 121, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

123. El método de acuerdo con la reivindicación 121, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

124. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que padece cáncer y habiendo administrado previamente una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto; y

(b) administrar un segundo inhibidor de RET al sujeto como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos un mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto; o

(c) administrar dosis adicionales al primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto.

125. El método de acuerdo con la reivindicación 124, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto.

126. El método de acuerdo con la reivindicación 124, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, y el método además comprende (d) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

127. El método de acuerdo con la reivindicación 126, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

128. El método de acuerdo con la reivindicación 126, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

129. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar una o más dosis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este 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 que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a); y

(c) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico a un sujeto que se determinó que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a); o

(d) administrar dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a) a un sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a).

130. El método de acuerdo con la reivindicación 129, en donde el segundo inhibidor de RET se administra en la etapa (c).

131. El método de acuerdo con la reivindicación 129, en donde el segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra en la etapa (c).

132. El método de acuerdo con la reivindicación 129, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es un primer inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

133. El método de acuerdo con la reivindicación 129, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que es diferente al administrado en al etapa (a).

134. El método de acuerdo con la reivindicación 129, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este administrado en al etapa (a).

135. El método de acuerdo con la reivindicación 129, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a), y el método además comprende (e) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

136. El método de acuerdo con la reivindicación 135, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

137. El método de acuerdo con la reivindicación 135, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que es diferente del compuesto en la etapa (a).

138. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que padece cáncer y habiendo administrado previamente una o más dosis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto; y

(b) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico a un sujeto que se determinó que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto; o

(c) administrar dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este previamente administrado al sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto.

139. El método de acuerdo con la reivindicación 138, en donde el segundo inhibidor de RET se administra en la etapa (b).

140. El método de acuerdo con la reivindicación 138, en donde el segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra en la etapa (b).

141. El método de acuerdo con la reivindicación 138, en donde el agente

antineoplásico de la etapa (b) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

142. El método de acuerdo con la reivindicación 138, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

143. El método de acuerdo con la reivindicación 138, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto.

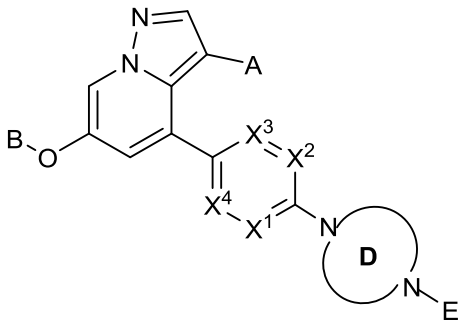
144. El método de acuerdo con la reivindicación 138, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto, y el método además comprende (d) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

145. El método de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

146. El método de acuerdo con la reivindicación 145, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporciona en la presente compuestos de la Fórmula **I:**



I

y estereoisómeros y sales o solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E tienen los significados dados en la memoria descriptiva, que son inhibidores de quinasa RET y son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades que se pueden tratara con un inhibidor de quinasa RET, lo que incluye enfermedades y trastornos.

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS
Abogados - Attorneys

COLOMBIA
Bogotá
Medellín
Barranquilla
Bucaramanga

JAPÓN
Tokio

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: **Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMPUESTOS DE PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA RET"**
Solicitante: ARRAY BIOPHARMA INC.
Nuestra Ref.: P2019/000053

MEMORIAL DE ALCANCE

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito indicar a ese Despacho los siguientes datos relevantes para la solicitud. Lo anterior, debido a que la plataforma SIPI no permitió cargar datos al momento de la presentación.

Adjuntamos pantallazos emitidos por la plataforma, así como copia de la publicación internacional.

Los datos para la solicitud son:

Solicitud International No.	:	PCT/US2017/055983
Fecha de Presentación International	:	10 de October de 2017
Publicación Internacional		WO 2018/071447
Fecha Publicación		19 de abril de 2018

Prioridades :

País	**Solicitud No.**	**Fecha**
US	62/406,252	10 de octubre de 2016
US	62/566,093	29 de septiembre de 2017
US	62/554,817	6 de septiembre de 2017
US	62/491,164	27 de abril de 2017
US	62/447,850	18 de enero de 2017

Agradecemos tomar atenta nota de la información y proceder de conformidad.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 April 2018 (19.04.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/071447 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2017/055983

(22) International Filing Date:
10 October 2017 (10.10.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

62/406,252	10 October 2016 (10.10.2016)	US
62/447,850	18 January 2017 (18.01.2017)	US
62/491,164	27 April 2017 (27.04.2017)	US
62/554,817	06 September 2017 (06.09.2017)	US
62/566,093	29 September 2017 (29.09.2017)	US

(72) Inventors; and

(71) Applicants: **ANDREWS, Steven W.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **ARONOW, Sean** [US/US]; c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut St., Boulder, Colorado 80301 (US). **BLAKE, James F.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **BRANDHUBER, Barbara J.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **COOK, Adam** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **HAAS, Julia** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **JIANG, Yutong** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **KOLAKOWSKI, Gabrielle R.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **MCFADDIN, Elizabeth A.** [US/US]; c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut St., Boulder, Colorado 80301 (US). **MCKENNEY, Megan L.** [US/US]; c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut St., Boulder, Colorado 80301 (US). **MCNULTY, Oren T.** [US/US]; c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut St., Boulder, Colorado 80301 (US). **METCALF, Andrew T.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **MORENO, David A.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **TANG, Tony P.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **REN, Li** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US).

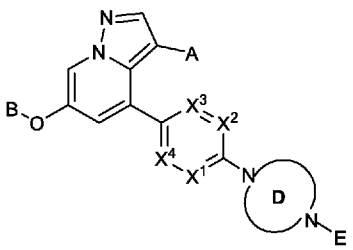
(74) Agent: **FOLLETT, Angela D.** et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440-1022 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*
— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE COMPOUNDS AS RET KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Provided herein are compounds of the Formula I and stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in which A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, Ring D, and E have the meanings given in the specification, which are inhibitors of RET kinase and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

WO 2018/071447 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Array BioPharma, Inc.

<120> COMPUESTOS DE PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA RET

<130> 40449-0062WO1

<150> 62/406.252
<151> 10-10-2017

<150> 62/447.850
<151> 18-01-2017

<150> 62/491.164
<151> 27-04-2017

<150> 62/554.817
<151> 06-09-2017

<150> 62/566.093
<151> 29-09-2017

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 1114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
            20                  25                  30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
        35                  40                  45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
    50                  55                  60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65                  70                  75                  80
```

```
His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
               85                  90                  95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
           100                 105                 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
        115                 120                 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
    130                 135                 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145                 150                 155                 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
               165                 170                 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
           180                 185                 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
        195                 200                 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
    210                 215                 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
225                 230                 235                 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
               245                 250                 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
           260                 265                 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
        275                 280                 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
```

```
    290                 295                 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305                 310                 315                 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
                325                 330                 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
            340                 345                 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
        355                 360                 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
    370                 375                 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385                 390                 395                 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
                405                 410                 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
            420                 425                 430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
        435                 440                 445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
    450                 455                 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465                 470                 475                 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
                485                 490                 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
            500                 505                 510
```

```
Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
        515                 520                 525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
    530                 535                 540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545                 550                 555                 560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
                565                 570                 575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
            580                 585                 590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
        595                 600                 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
    610                 615                 620

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625                 630                 635                 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
                645                 650                 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
            660                 665                 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
        675                 680                 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
    690                 695                 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705                 710                 715                 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
```

```
                725                 730                 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
            740                 745                 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
        755                 760                 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
    770                 775                 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785                 790                 795                 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
                805                 810                 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
            820                 825                 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
        835                 840                 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
    850                 855                 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
865                 870                 875                 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
                885                 890                 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
            900                 905                 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
        915                 920                 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
    930                 935                 940
```

```
Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
945                 950                 955                 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
                965                 970                 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
            980                 985                 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp  Ile Ser Lys Asp Leu  Glu Lys Met
        995                 1000                1005

Met Val  Lys Arg Arg Asp Tyr  Leu Asp Leu Ala Ala  Ser Thr Pro
    1010                1015                1020

Ser Asp  Ser Leu Ile Tyr Asp  Asp Gly Leu Ser Glu  Glu Glu Thr
    1025                1030                1035

Pro Leu  Val Asp Cys Asn Asn  Ala Pro Leu Pro Arg  Ala Leu Pro
    1040                1045                1050

Ser Thr  Trp Ile Glu Asn Lys  Leu Tyr Gly Met Ser  Asp Pro Asn
    1055                1060                1065

Trp Pro  Gly Glu Ser Pro Val  Pro Leu Thr Arg Ala  Asp Gly Thr
    1070                1075                1080

Asn Thr  Gly Phe Pro Arg Tyr  Pro Asn Asp Ser Val  Tyr Ala Asn
    1085                1090                1095

Trp Met  Leu Ser Pro Ser Ala  Ala Lys Leu Met Asp  Thr Phe Asp
    1100                1105                1110

Ser
```