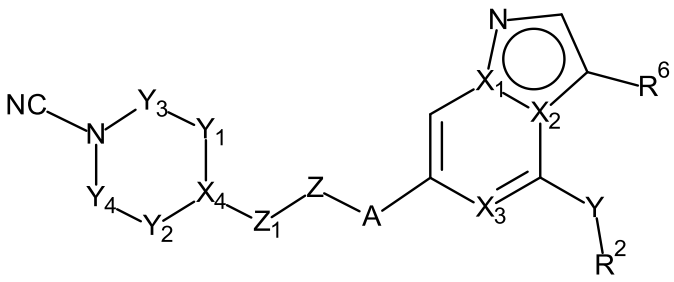
COMPUESTOS INHIBIDORES DE FGFR3

Antecedentes

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés) se ha reconocido como un importante mediador de muchos procesos fisiológicos, tales como la morfogénesis durante el desarrollo, la fibrosis y la angiogénesis. La familia de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, por sus siglas en inglés) consiste en cinco miembros, cuatro de los cuales (FGFR 1-4) son glicoproteínas compuestas de dominios similares a inmunoglobulina (Ig) extracelulares, una región transmembrana hidrófoba y una parte citoplasmática que contiene un dominio de tirosina quinasa. La unión de FGF conduce a la dimerización de FGFR, seguida de la autofosforilación del receptor y la activación de las vías de señalización aguas abajo. La activación del receptor es suficiente para el reclutamiento y la activación de coseñalizadores específicos aguas abajo que participan en la regulación de diversos procesos tales como el crecimiento celular, el metabolismo celular y la supervivencia celular. Por tanto, la vía de señalización de FGF/FGFR tiene efectos pleiotrópicos en muchos procesos biológicos fundamentales para la proliferación, migración, invasión y angiogénesis de las células tumorales.

Sumario

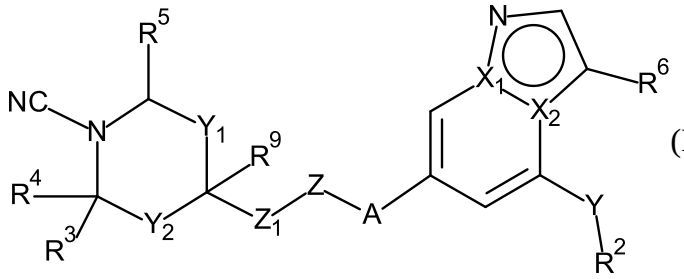
En la presente descripción se proporcionan compuestos de la fórmula:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A, X_1, X_2, X_3, X_4, Y, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z, Z_1, R^2 y R^6 son como se define en la presente descripción.

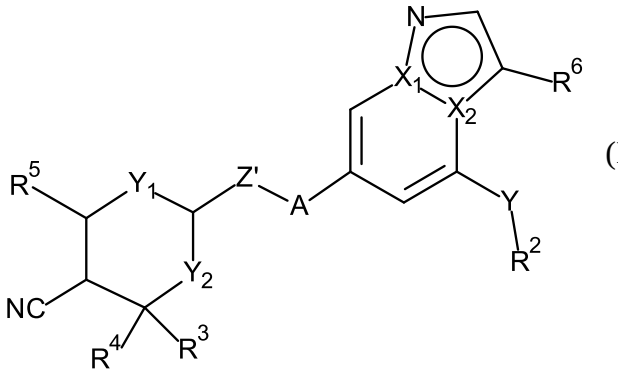
En la presente descripción se proporcionan compuestos de la fórmula:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A, X_1, X_2, Y, Y_1, Y_2, Z, Z_1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^9 son como se define en la presente descripción.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de la fórmula:



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_1, X_2, Y, Y_1, Y_2, Z', R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define en la presente descripción.

En la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En la presente descripción se proporcionan métodos para usar los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y composiciones farmacéuticas de estos, para tratar la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o trastornos proliferativos tales como el cáncer, particularmente para tratar el cáncer asociado con FGFR3. Los métodos incluyen administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente de este, a un paciente que lo necesita.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en terapia. Además, se proporcionan en la presente descripción los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para usar en el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer,

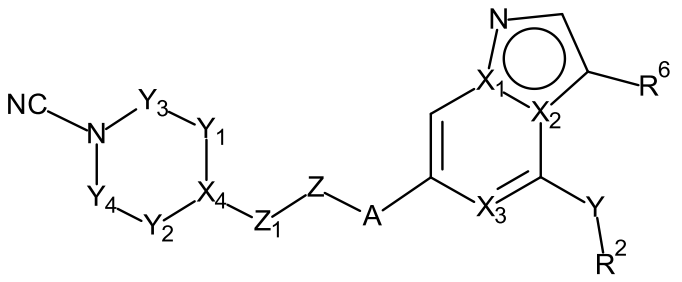
particularmente para usar en el tratamiento del cáncer asociado con FGFR3. También se proporciona el uso de compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer, particularmente para usar en el tratamiento del cáncer asociado con FGFR3.

Descripción

En la presente descripción se proporcionan compuestos que se cree tienen uso clínico para el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke, trastornos proliferativos tales como el cáncer y particularmente para el tratamiento del cáncer asociado con FGFR3.

Determinados compuestos proporcionados en la presente descripción tienen una potencia en FGFR3 superior en comparación con determinados inhibidores de FGFR previamente conocidos. Determinados compuestos proporcionados en la presente descripción tienen una selectividad superior para FGFR3 sobre FGFR1 en comparación con ciertos inhibidores de FGFR conocidos anteriormente, lo que reduce la toxicidad potencial de la dosis causada por la inhibición de FGFR1 (p. ej., hiperfosfatemia).

Los compuestos proporcionados en la presente descripción son de la fórmula:



(I)

,

en donde

A es pirazol, triazol, tiadiazol u oxadiazol, sustituido con R^1 y R^{1A};

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^{1A} es hidrógeno, halo, CN o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH y OCH_3;

X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de N y C, en donde cuando uno de X_1 o X_2 es N, el otro es C;

X_3 es N o CH;

X_4 es N o C-R^9;

Y es NH, O, S o un enlace;

Y_1 es un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7, CHR^7-CH_2, CF_2, CH_2-CF_2 o CF_2-CH_2;

Y_2 es un enlace, CHR^3, CH_2-CHR^3, CHR^3-CH_2, CF_2, CH_2-CF_2 o CF_2-CH_2;

Y_3 es CR^4R^5 o CF_2;

Y_4 es CR^3R^4 o CF_2;

Z es un enlace, CHR^{9A}, CR^4R^{4A}, CR^4R^{4A}-CH_2, CH_2-CR^4R^{4A}, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo(1.1.1)pentano, biciclo(2.1.1)hexano, azetidina, pirrolidina o piperidina;

Z_1 es un enlace cuando Z es un enlace, CR^4R^{4A}, CR^4R^{4A}-CH_2, CH_2-CR^4R^{4A}, ciclobutilo, ciclopentil, ciclohexilo, biciclo(1.1.1)pentano, biciclo(2.1.1)hexano, azetidina, pirrolidina o piperidina, o Z_1 es CH_2 o CH_2-CH_2 cuando Z es CHR^{9A};

Z_2 es C(O), SO_2 o -NR^4C(O);

Z_3 es C(O), SO_2 o -NR^4C(O);

R^2 es alquilo C_1-C_5 o R^8, en donde el alquilo C_1-C_5 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN;

R^3 es hidrógeno, F, OH, OCH_3, alquilo C_1-C_3, ciclopropilo, o un R^3 está fusionado con R^5 o R^7 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^{4A} es hidrógeno, halo, OH o alquilo C_1-C_3;

R^5 es hidrógeno, F, OH, OCH_3, alquilo C_1-C_3, ciclopropilo, o está fusionado con un R^3 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2;

R^6 es hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5, CN, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros de miembros, arilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halo, metilo, halometilo, OH u OCH_3 y en donde el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH y OCH_3;

R^7 es hidrógeno, F, OH, OCH_3, alquilo C_1-C_3 o está fusionado con un R^3 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2;

R^8 es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A};

R^{8A} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, o está fusionado con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^{10} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A};

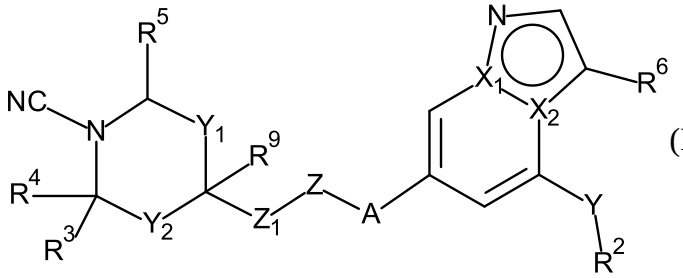
R_{11} es alquilo C_1-C_4, NH_2, NHalquilo C_1-C_3, NHcicloalquilo C_3-C_5 o N(alquilo C_1-$C_3)_2$, en donde el alquilo C_1-C_4, el alquilo C_1-C_3 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN;

R^{12} es alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, NH_2, NHalquilo C_1-C_3, NHcicloalquilo C_3-C_5 o N(alquilo C_1-$C_3)_2$, en donde el alquilo C_1-C_4, el alquilo C_1-C_3 y el cicloalquilo C_3-C_5

se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN; y

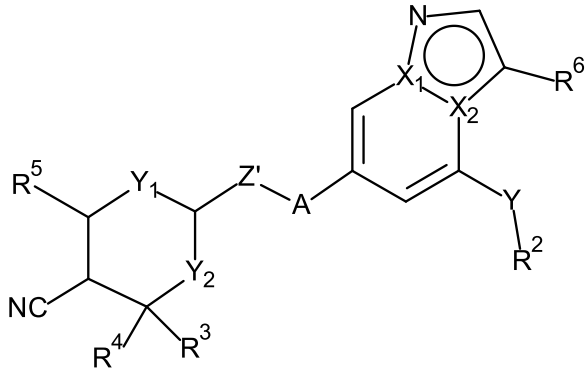
R^8, R^{10} y R^{8A} se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5 y -Z_3-R^{12}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y de la fórmula:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y de la fórmula:



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En la fórmula (II),

X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de N y C, en donde cuando uno de X_1 o X_2 es N, el otro es C;

Z es un enlace, CHR^{9A}, azetidina, pirrolidina o piperidina;

Z_1 es un enlace cuando Z es un enlace, azetidina, pirrolidina o piperidina, o Z_1 es CH_2 o CH_2-CH_2 cuando Z es CHR^{9A}; y

R^9 es hidrógeno o se fusiona con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2.

En la fórmula (III),

X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de N y C, en donde cuando uno de X_1 o X_2 es N, el otro es C; y

Z' es un enlace, azetidina, pirrolidina o piperidina.

En la fórmula (II) y (III),

A es pirazol, triazol, tiadiazol u oxadiazol, opcionalmente sustituido con R^1;

R^1 es alquilo C_1-C_3;

Y es NH, O, o un enlace;

Y_1 es un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7 o CHR^7-CH_2;

Y_2 es un enlace, CH_2, CF_2, CHR^3, CH_2-CHR^3 o CHR^3-CH_2;

R^2 es alquilo C_1-C_5 o R^8, en donde el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, metoxi, halometilo y R^{10};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, o un R^3 está fusionado con R^5 o R^7 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^5 es hidrógeno, o está fusionado con un R^3 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^6 es hidrógeno, CH_3, CN, Cl o F;

R^7 es hidrógeno, o se fusiona con un R^3 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^8 es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado con R^{8A};

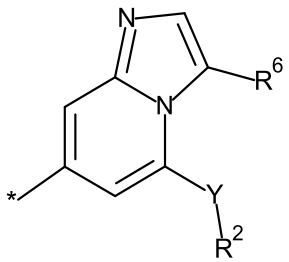
R^{8A} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^{10} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A}; y

R^8, R^{10} y R^{8A} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, metilo, halometilo, metoxi, etilo, etoxi, metilamina, $S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, N,N-dimetilamina y C(O)N,N-dimetilamina.

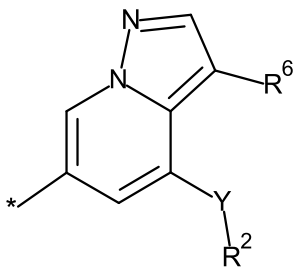
En los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III), X_1 puede ser C y X_2 puede ser N; o X_1 puede ser N y X_2 puede ser C.

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), X_1 puede ser C y X_2 puede ser N, lo que forma:



en donde * indica el punto de conexión a A en la fórmula (I), (II) o (III).

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), X_1 puede ser N y X_2 puede ser C, lo que forma:



en donde * indica el punto de conexión a A en la fórmula (I), (II) o (III).

Se pretende que las convenciones específicas de denominación química que se usan en la presente descripción sean familiares para un experto en las técnicas químicas. Algunos términos se definen específicamente para una mayor claridad.

Como se usa en la presente descripción, el término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquilo C_1-C_5”, como se usa en la presente descripción, se refiere a radicales hidrocarburos monovalentes de cadena ramificada o lineal saturados de uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C_1-C_5 incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo y neopentilo. Los ejemplos de alquilo C_1-C_4 incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y 2-metil-2-propilo. Los ejemplos de alquilo C_1-C_3 incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo o isopropilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “cicloalquilo” significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “cicloalquilo de 3-6 miembros”, como se usa

en la presente descripción, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que tiene tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo de 3-6 miembros incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “heterocicloalquilo” significa un grupo cíclico saturado que contiene el número indicado de átomos seleccionado de $C(O)_{0-1}$, N, O y $S(O)_{0-2}$. Por ejemplo, el término “heterocicloalquilo de 5-6 miembros”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un sistema de anillo cíclico saturado que tiene cinco o seis átomos en el anillo, uno, dos o tres de los cuales se seleccionan de N, O y $S(O)_{0-2}$, y el resto es $C(O)_{0-1}$. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 4-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, dioxanilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo oxozolid-2-onilo e isotiazolid-2-onilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo oxozolid-2-onilo e isotiazolid-2-onilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “arilo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico aromático que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “arilo de 5-6 miembros”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico aromático que tiene cinco o seis átomos de carbono. Los ejemplos de arilos de 5-6 miembros incluyen ciclopentadienilo y fenilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo cíclico aromático que tiene el número indicado de átomos seleccionados de C, N, O y S. Por ejemplo, el término “heteroarilo de 5-6 miembros”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo cíclico aromático que tiene cinco o seis átomos en el anillo, uno, dos o tres de los cuales se seleccionan de N, O y S, y el resto es C. Los ejemplos de heteroarilos de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de heteroarilos de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “halógeno” o “halo” se refiere a F (fluoro), Cl (cloro), Br (bromo) e I (yodo).

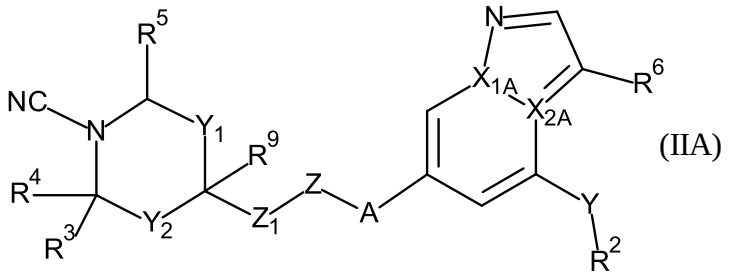
Como se usa en la presente descripción, el término “halometilo” se refiere a -CH_3, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halo seleccionado independientemente.

Como se usa en la presente descripción, el término “oxo” se refiere a la sustitución de CH_2 con O para formar C(O).

Como se usa en la presente descripción, el término “N(alquilo C_1-C_3)$_2$” permite la selección independiente de cada sustituyente alquilo C_1-C_3, por ejemplo, N puede estar sustituido por metilo y etilo.

Como se usa en la presente descripción, el sustituyente -$NR^4C(O)$ está conectado a R^2 a través de N.

También se proporciona un compuesto de la fórmula:



(IIA)

en donde

A es pirazol, triazol, tiadiazol u oxadiazol, opcionalmente sustituido con R^1;

R^1 es alquilo C_1-C_3;

X_{1A} y X_{2A} se seleccionan independientemente de N y CH, en donde cuando uno de X_{1A} o X_{2A} es N, el otro es CH;

Y es NH, O, o un enlace;

Y_1 es un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7 o CHR^7-CH_2;

Y_2 es un enlace, CH_2, CF_2, CHR^3, CH_2-CHR^3 o CHR^3-CH_2;

Z es un enlace, CHR^{9A}, azetidina, pirrolidina o piperidina;

Z_1 es un enlace cuando Z es un enlace, azetidina, pirrolidina o piperidina, o Z_1 es CH_2 o CH_2-CH_2 cuando Z es CHR^{9A};

R^2 es alquilo C_1-C_5 o R^8, en donde el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, metoxi, halometilo y R^{10};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, o un R^3 está fusionado con R^5 o R^7 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^5 es hidrógeno, o está fusionado con un R^3 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^6 es hidrógeno, CH_3, CN, Cl o F;

R^7 es hidrógeno, o se fusiona con un R^3 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^8 es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A};

R^{8A} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

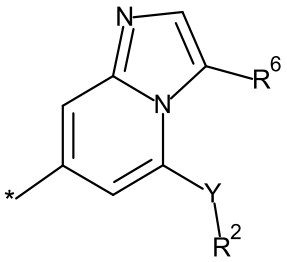
R^9 es hidrógeno o está fusionado con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^{10} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A}; y

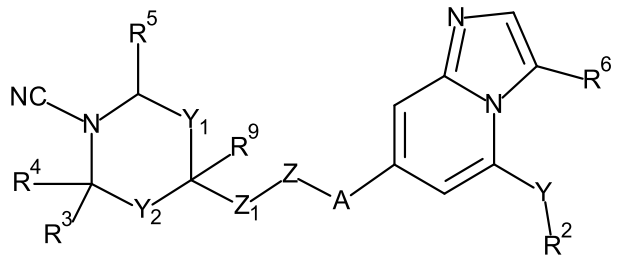
R^8, R^{10} y R^{8A} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, metilo, halometilo, metoxi, etilo, etoxi, metilamina, $S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, N,N-dimetilamina y C(O)N,N-dimetilamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

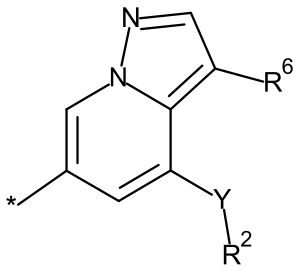
En el compuesto de fórmula (IIA), X_{1A} puede ser CH y X_{2A} puede ser N, lo que forma:



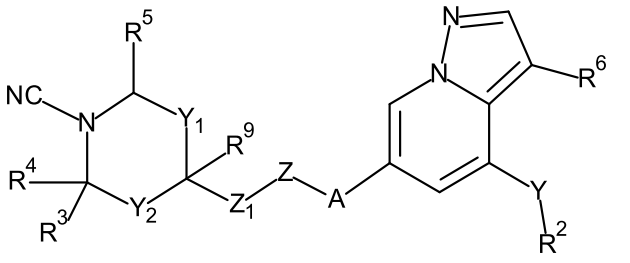
en donde * indica el punto de conexión a A en la fórmula (IIA), lo que forma un compuesto de la fórmula:



En el compuesto de fórmula (IIA), X_{1A} puede ser N y X_{2A} puede ser CH, lo que forma:



en donde * indica el punto de conexión a A en la fórmula (IIA), lo que forma un compuesto de la fórmula:



En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol, 1,2,4 triazol, 1,2,3 tiadiazol, 1,2,4 tiadiazol, 1,2,5 tiadiazol, 1,3,4 tiadiazol, 1,2,3 oxadiazol, 1,2,4 oxadiazol, 1,2,5 oxadiazol o 1,3,4 oxadiazol, sustituido con R^1 y R^{1A}.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, en donde R^{1A} es hidrógeno y R^1 es alquilo C_1-C_3.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, en donde R^{1A} es hidrógeno y R^1 es CH_3.

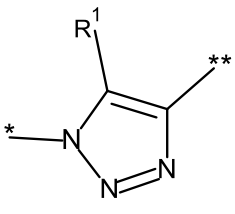
En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol, 1,2,4 triazol, 1,2,3 tiadiazol, 1,2,4 tiadiazol, 1,2,5 tiadiazol, 1,3,4 tiadiazol, 1,2,3 oxadiazol, 1,2,4 oxadiazol, 1,2,5 oxadiazol o 1,3,4 oxadiazol, opcionalmente sustituido con R^1.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, opcionalmente sustituido con R^1.

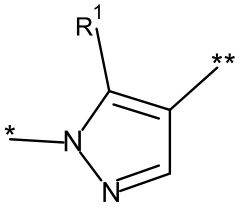
En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con CH_3.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), A puede ser:



o

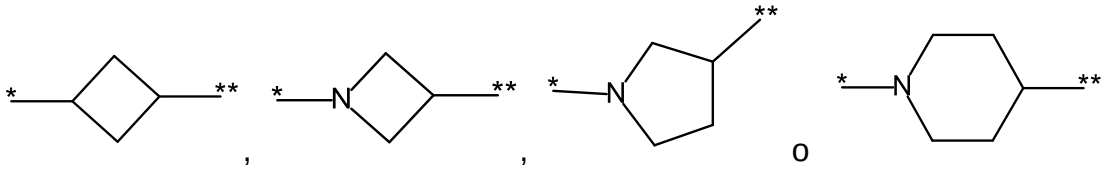


,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III); y R^1 es alquilo C_1-C_3.

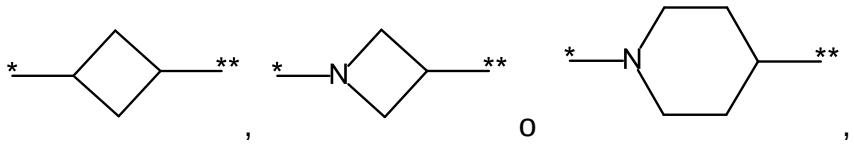
En los compuestos de fórmula (I), Z puede ser CHR^{9A}, ciclobutilo, azetidina, pirrolidina o piperidina.

En los compuestos de fórmula (I), Z puede ser un enlace,



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

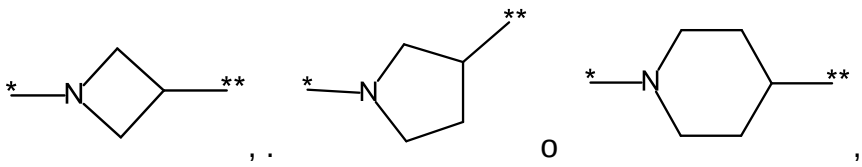
En los compuestos de fórmula (I), Z puede ser un enlace,



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

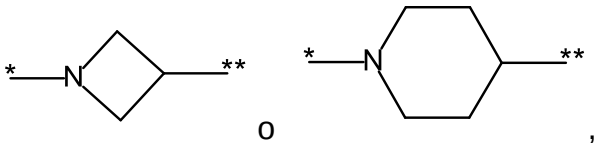
En los compuestos de fórmula (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, azetidina, pirrolidina o piperidina.

En los compuestos de fórmula (II) o (IIA), Z puede ser un enlace,



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (II) o (IIA).

En los compuestos de fórmula (II) o (IIA), Z puede ser:



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (II) o (IIA).

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede seleccionarse de CH_2 o CH_2-CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2.

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede ser CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2.

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede ser CH_2-CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2.

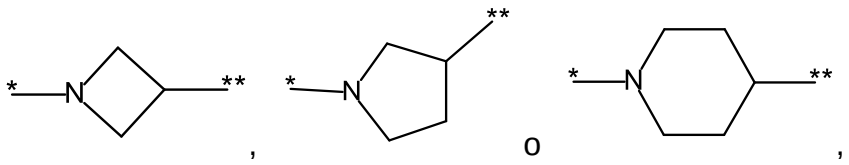
En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede seleccionarse de CH_2 o CH_2-CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2.

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede seleccionarse de CH_2 o CH_2-CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2-CH_2.

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede ser CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2.

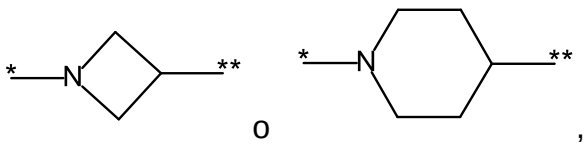
En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede ser CH_2-CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2-CH_2.

En los compuestos de la Fórmula (III), Z' puede ser:



en donde ** indica el punto de conexión a A y * indica el otro punto de conexión desde Z' en la Fórmula (III).

En los compuestos de la Fórmula (III), Z' puede ser:



en donde ** indica el punto de conexión a A y * indica el otro punto de conexión desde Z' en la Fórmula (III).

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z puede ser un enlace.

En los compuestos de la Fórmula (III), Z' puede ser un enlace.

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), Z_1 puede ser un enlace.

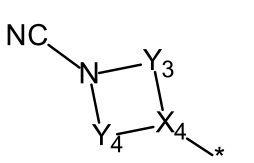
En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), Y puede ser NH u O.

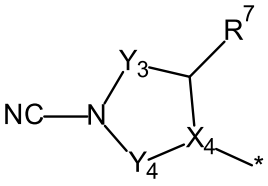
En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), Y puede ser O.

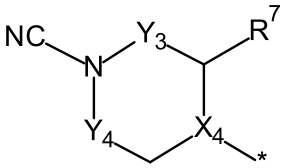
En los compuestos de la Fórmula (I), Y_1 puede ser un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7 o CHR^7-CH_2, en donde R^7 se selecciona de hidrógeno, F, OH y CH_3; e Y_2 puede ser un enlace, CHR^3, CH_2-CHR^3 o CHR^3-CH_2, en donde R^3se selecciona de hidrógeno, F, OH y CH_3;

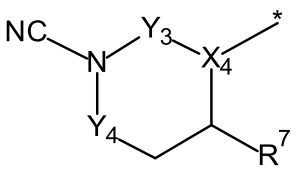
En los compuestos de la Fórmula (I), X_1 puede ser CHR^7, en donde R^7 es hidrógeno, F, OH o CH_3; e Y_2 puede ser un enlace o CHR^3, en donde R^3 es hidrógeno, F, OH o CH_3

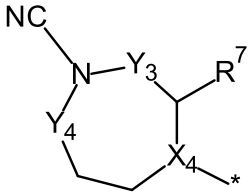
En los compuestos de la Fórmula (I), Y_1 puede ser un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7 o CHR^7-CH_2, en donde R^7 es hidrógeno, F, OH o CH_3; e Y_2 puede ser un enlace, CHR^3, CH_2-CHR^3 o CHR^3-CH_2, en donde R^3es hidrógeno, F, OH o CH_3, lo que forma:

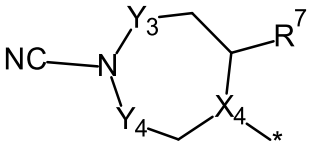


,


,


,


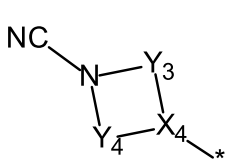
,


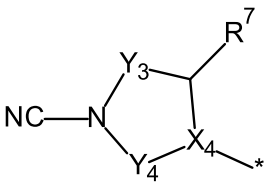
o


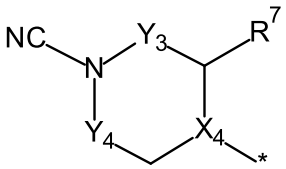
,

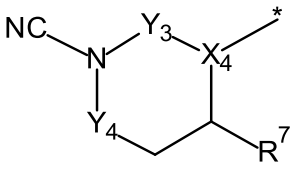
en donde * indica el punto de conexión a Z_1 en la fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), X_1 puede ser CHR^7, en donde R^7 es hidrógeno, F, OH o CH_3; e Y_2 puede ser un enlace o CHR^3, en donde R^3 es hidrógeno, hidrógeno, F, OH o CH_3, lo que forma:



,


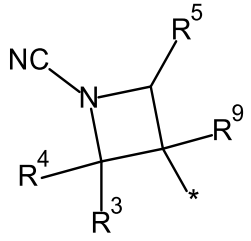
,


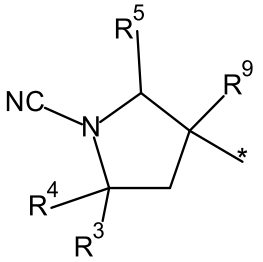
o


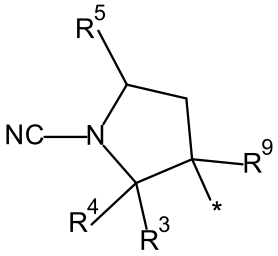
,

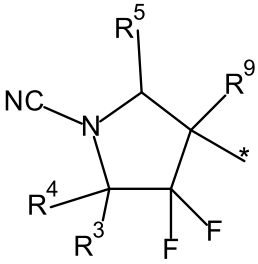
en donde * indica el punto de conexión a Z_1 en la fórmula (I).

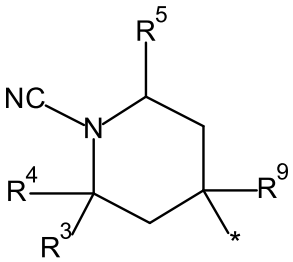
En los compuestos de la Fórmula (I), (IIA) o (III), Y_1 puede ser un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; e Y_2 puede ser un enlace, CH_2, CF_2 o CH_2-CH_2, lo que forma:

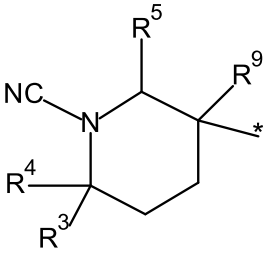


..,


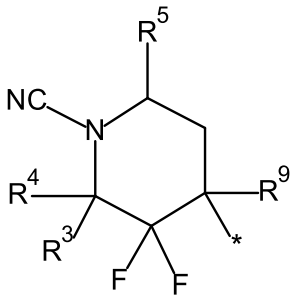
,


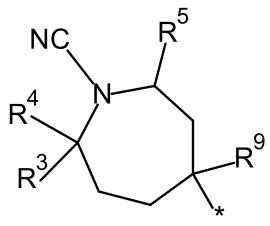
,


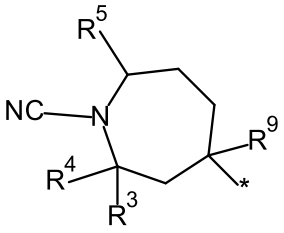
,


..,


,



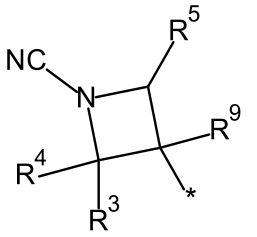
,


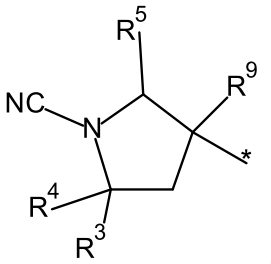
o


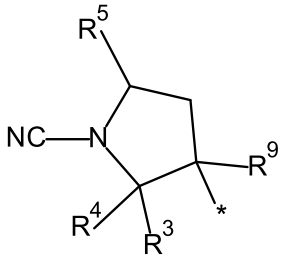
,

en donde * indica el punto de conexión a Z_1 en la Fórmula (II) o (IIA), o Z' en la Fórmula (III).

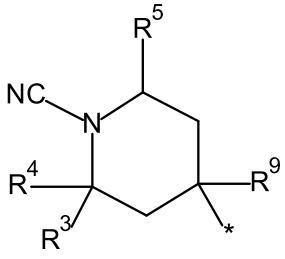
En los compuestos de la Fórmula (I), (IIA) o (III), Y_1 puede ser un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; e Y_2 puede ser un enlace, CH_2, o CF_2, lo que forma:

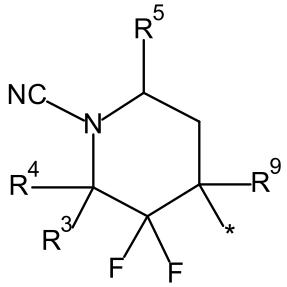


,


,


,



o


,

en donde * indica el punto de conexión a Z_1 en la Fórmula (II) o (IIA), o Z' en la Fórmula (III).

En los compuestos de la Fórmula (I), R^{1A} puede ser hidrógeno, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH y OCH_3.

En los compuestos de la Fórmula (I), R^{1A} puede ser hidrógeno o CH_3.

En los compuestos de fórmula (I), R^{1A} puede ser hidrógeno.

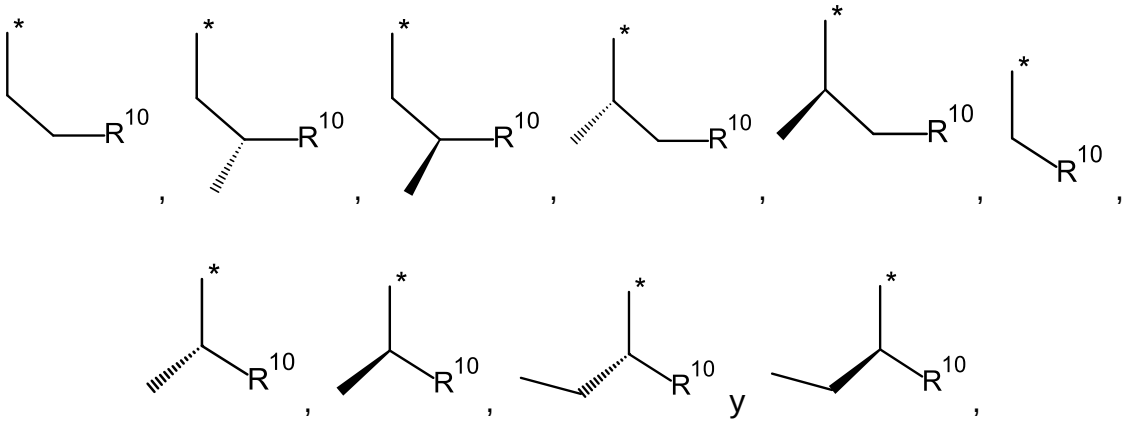
En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^1 puede ser metilo, etilo o propilo.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^1 puede ser metilo.

En los compuestos de la Fórmula (I), R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN.

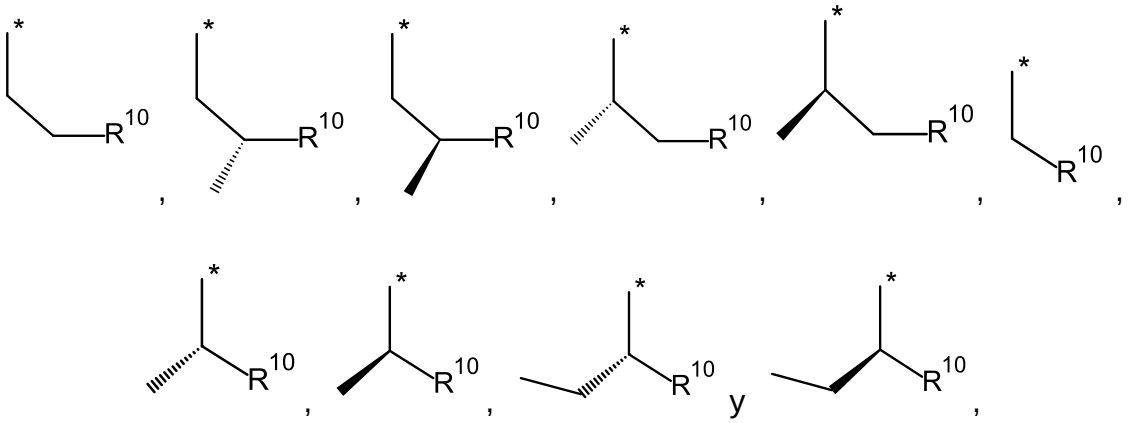
En los compuestos de la Fórmula (I), R^2 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}.

En los compuestos de fórmula (I), R^2 puede ser:



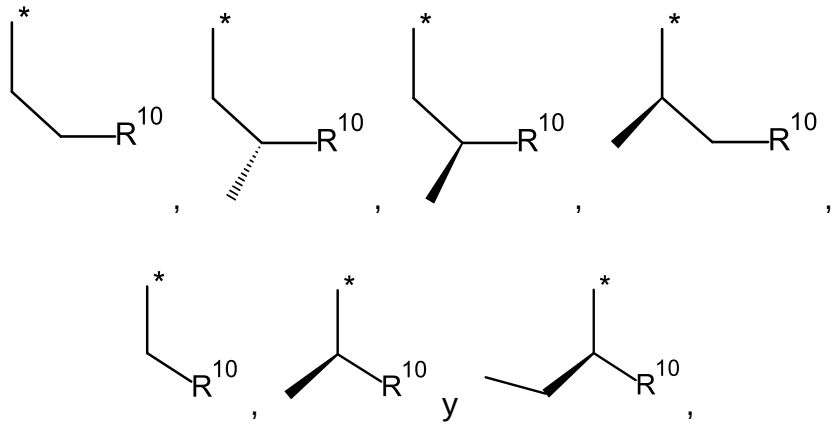
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), R^2 puede ser:



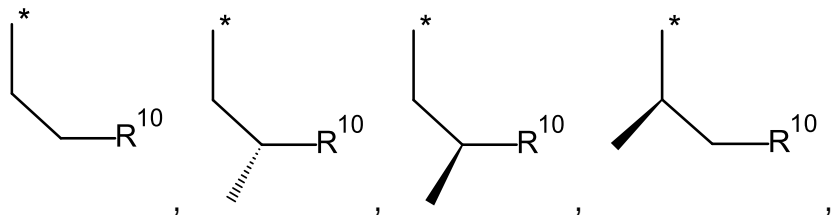
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

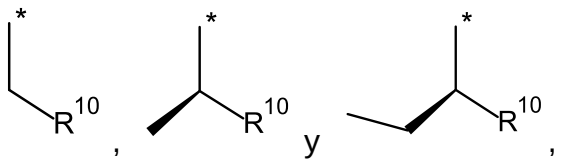
En los compuestos de fórmula (I), R^2 puede ser:



opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), R^2 puede ser:





opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3 y -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, metoxi, halometilo y R^{10}.

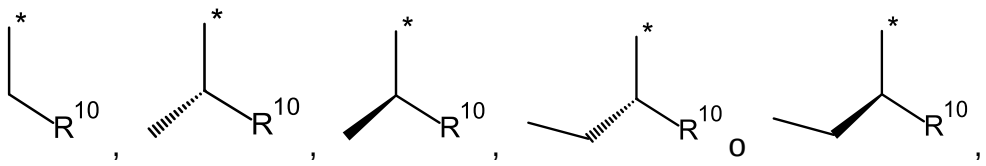
En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, metoxi, halometilo y R^{10}.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de OH, metoxi, halometilo y R^{10}.

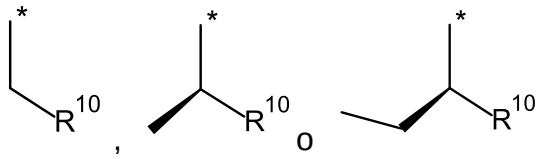
En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser:



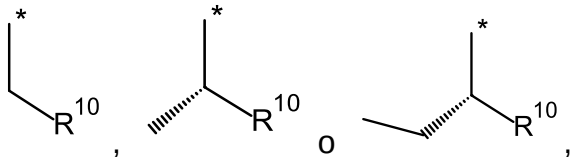
opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CF_3 y metoxi, en donde * indica el punto de conexión a Y en la fórmula (II), (IIA) o (III).

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser:



opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CF_3 y metoxi, en donde * indica el punto de conexión a Y en la fórmula (II), (IIA) o (III).

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^2 puede ser:

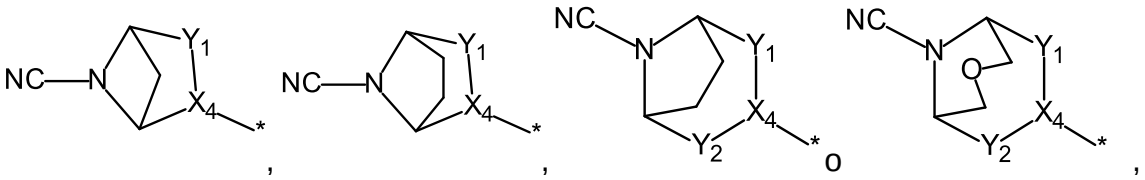


opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CF_3 y metoxi, en donde * indica el punto de conexión a Y en la fórmula (II), (IIA) o (III).

En los compuestos de la Fórmula (I), Y_3 puede ser CR^4R^5 o CF_2, en donde R^4 es hidrógeno o CH_3 y R^5 es hidrógeno, F, OH o CH_3; e Y_4 es CR^3R^4 o CF_2 en donde R^4 es hidrógeno o CH_3, y R^3 es hidrógeno, F, OH o CH_3.

En los compuestos de la Fórmula (I), Y_3 puede ser CR^4R^5, en donde R^4 es hidrógeno y R^5 se fusiona con un R^3 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2; e Y_4 es CR^3R^4 en donde R^4 es hidrógeno, y R^3se fusiona con R^5para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2.

En los compuestos de la Fórmula (I), Y_3 puede ser CR^4R^5, en donde R^4 es hidrógeno y R^5 se fusiona con un R^3 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2; e Y_4 es CR^3R^4 en donde R^4 es hidrógeno, y R^3 se fusiona con R^5 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2, lo que forma:



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 en la fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), X_4 puede ser N o C-R^9, en donde R^9 es hidrógeno o CH_3.

En los compuestos de la Fórmula (I), X_4 puede ser C-R^9, en donde R^9 se fusiona con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2; y Z_1 es CH_2 o CH_2-CH_2.

En los compuestos de la Fórmula (I), X_4 puede ser N o CH.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^3 puede ser hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o fusionado con R^5 para formar CH_2 o CH_2-CH_2.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^3 puede ser hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o fusionado con R^5 para formar CH_2 o CH_2-CH_2.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^3 puede ser hidrógeno o metilo.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^4 puede ser hidrógeno o alquilo C_1-C_2.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), R^4 puede ser hidrógeno o metilo.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^3 y R^4 pueden ser hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^5 puede ser hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^5 puede fusionarse con un R^3 para formar CH_2-CH_2.

En los compuestos de la Fórmula (I), R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo.

En los compuestos de la Fórmula (I), R^6 puede ser CN, F o Cl.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^6 puede ser CN o Cl.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^6 puede ser CN.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), R^7 puede ser hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^7 puede fusionarse con un R^3 para formar CH_2.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^8 puede ser cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^8 puede ser cicloalquilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^8 puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o piridinilo, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^8 puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^8 puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, fusionado con R^{8A}, en donde R^{8A} puede ser fenilo o heteroarilo de 6 miembros.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^9 puede ser hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxozolid-2-onilo, isotiazolid-2-onilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo,

imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo, opcionalmente fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxozolid-2-onilo, isotiazolid-2-onilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo,

piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o piridinilo, fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o piridinilo, fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I, (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o piridinilo, fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo, fusionado con R^{8A}.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser fenilo o piridinilo fusionado con R^{8A}, en donde R^{8A} puede ser heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

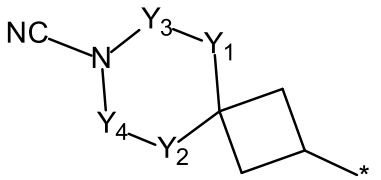
En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser fenilo o piridinilo fusionado con R^{8A}, en donde R^{8A} puede ser pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxozolid-2-onilo, isotiazolid-2-onil furanilo, pirrolilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser fenilo o piridinilo fusionado con R^{8A}, en donde R^{8A} puede ser tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxozolid-2-onilo, isotiazolid-2-onilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^{10} puede ser fenilo o piridinilo, fusionado con R^{8A}, en donde R^{8A} puede ser tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxozolid-2-onilo o isotiazolid-2-onilo.

En los compuestos de fórmula (I), (II) o (IIA), donde tanto Z como Z_1 son un enlace, juntos forman un enlace simple.

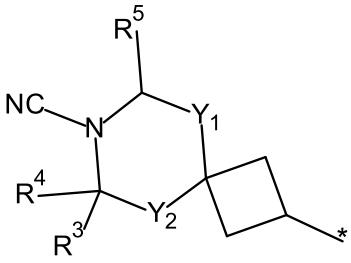
En los compuestos de la Fórmula (I), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede ser CH_2, X_4 puede ser C-R^9 y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2, lo que forma:



,

en donde * indica el punto de conexión a A.

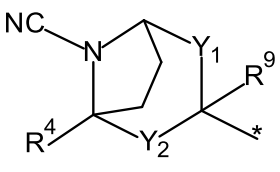
En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA), Z puede ser CHR^{9A}, Z_1 puede ser CH_2, y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2, lo que forma:



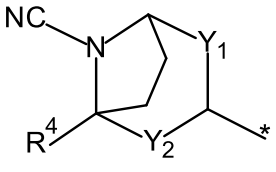
,

en donde * indica el punto de conexión a A.

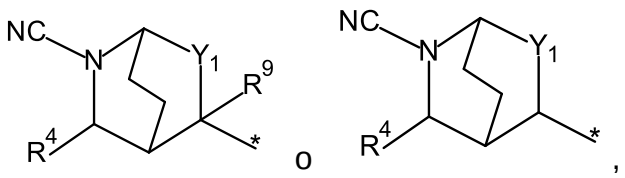
En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^5 puede fusionarse con un R^3 para formar CH_2-CH_2, lo que forma, por ejemplo:



,

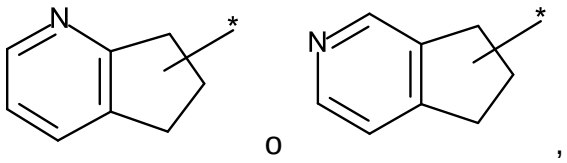


,



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 en la Fórmula (I) o Z' en la Fórmula (II), (IIA) o (III).

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), R^8 puede ser ciclopentilo fusionado con R^{8A}, en donde R^{8A} puede ser piridinilo, lo que forma, por ejemplo:



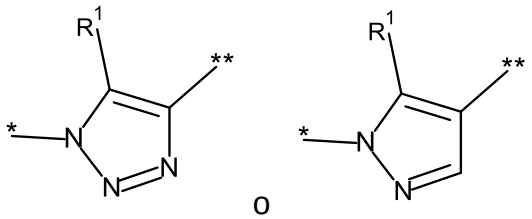
en donde * indica el punto de conexión a Y.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, en donde R^{1A} es hidrógeno y R^1 es alquilo C_1-C_3; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), A puede ser:



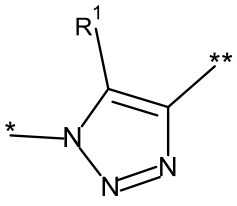
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III); R^1 puede ser alquilo C_1-C_3; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; e Y puede ser O.

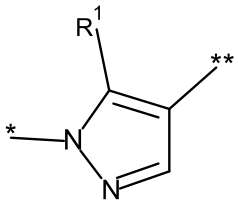
En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, en donde R^{1A} es hidrógeno y R^1 es alquilo C_1-C_3; e Y puede ser O.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; e Y puede ser O.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), A puede ser:



o



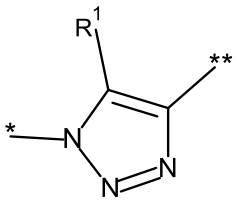
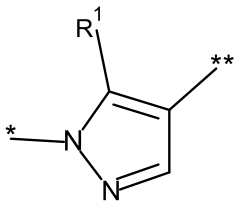
,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III); R^1 puede ser alquilo C_1-C_3; e Y puede ser O.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; y R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo.

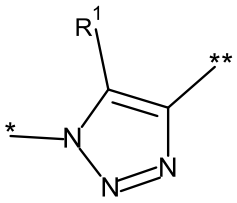
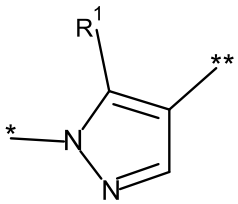
En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, en donde R^{1A} es hidrógeno y R^1 es alquilo C_1-C_3; y R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3.

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:


o

,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); y R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo.

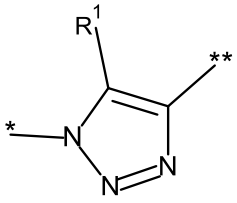
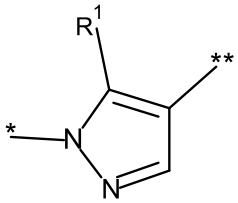
En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:


o

,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); y R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; y R^6 puede ser CN o Cl.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), A puede ser:

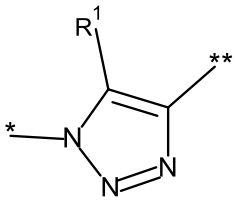

o

,

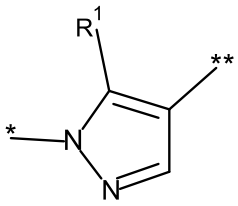
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III); R^1 puede ser alquilo C_1-C_3; y R^6 puede ser CN o Cl.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, en donde R^{1A} es hidrógeno y R^1 es alquilo C_1-C_3; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:

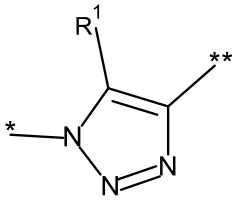


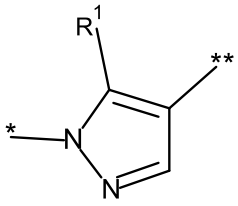
o


,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



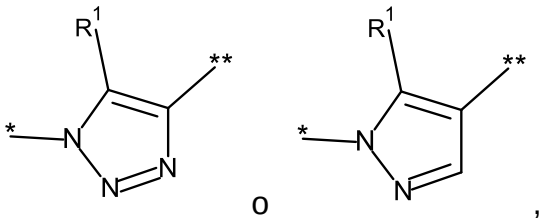
o


,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; R^6 puede ser CN o Cl; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), A puede ser:



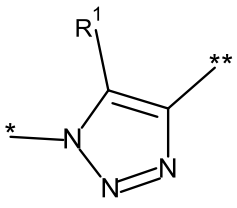
,

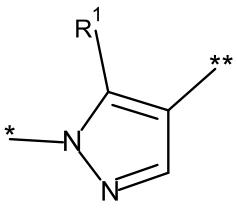
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III); R^1 puede ser alquilo C_1-C_3; R^6 puede ser CN o Cl; e Y puede ser NH u O.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; e Y puede ser O.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, en donde R^{1A} es hidrógeno y R^1 es alquilo C_1-C_3; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; e Y puede ser O.

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:

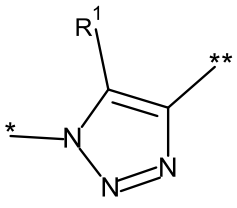


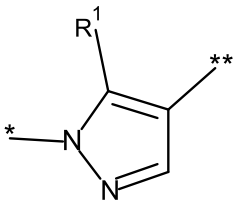
o


,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; e Y puede ser O.

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



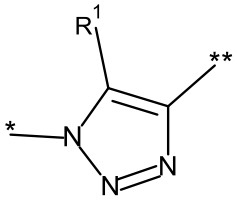
o


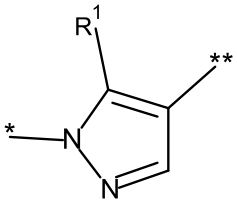
,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; e Y puede ser O.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; R^6 puede ser CN o Cl; e Y puede ser O.

En los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), A puede ser:



o


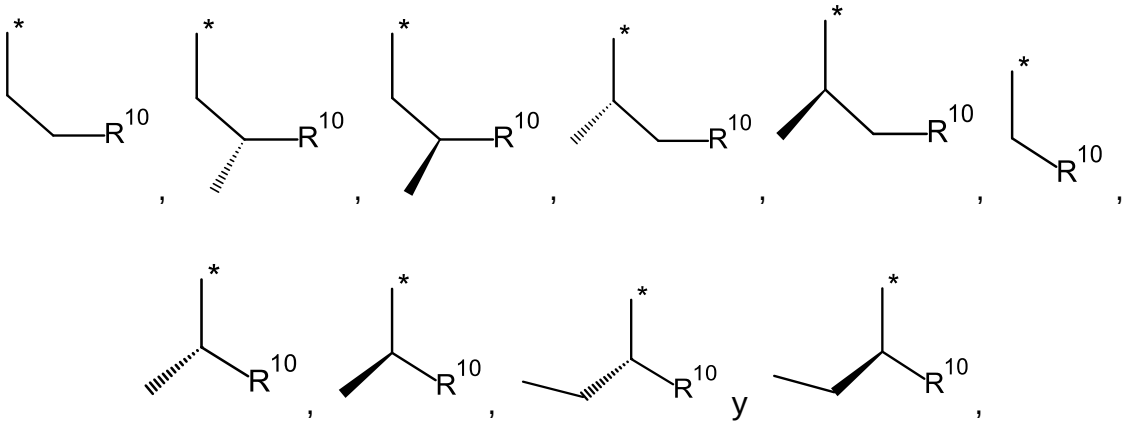
,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III); R^1 puede ser alquilo C_1-C_3; R^6 puede ser CN o Cl; e Y puede ser O.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN.

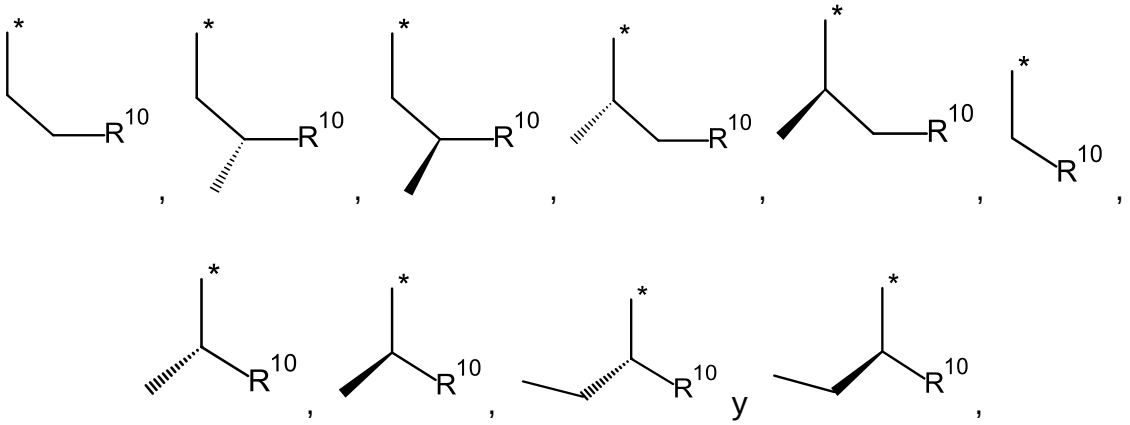
En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}.

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:



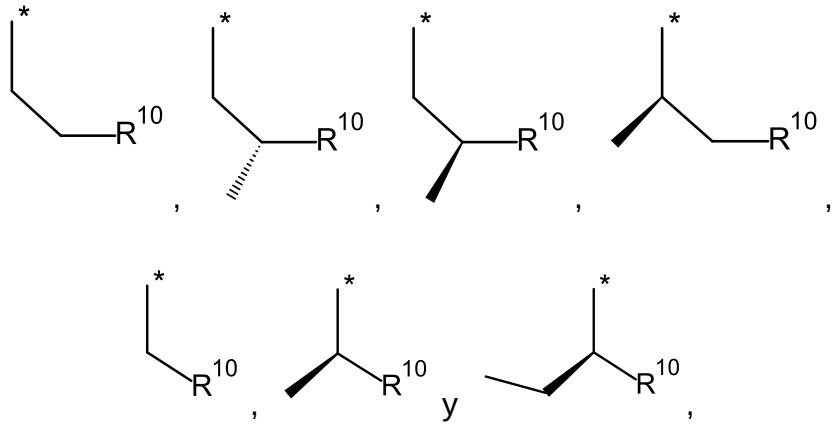
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:



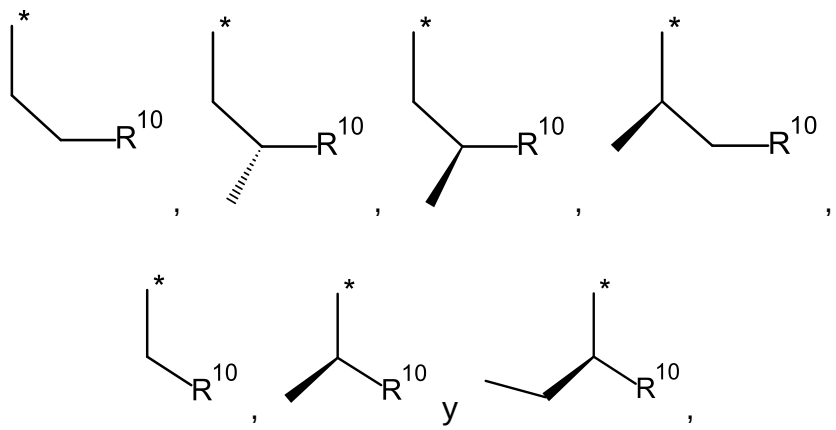
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:



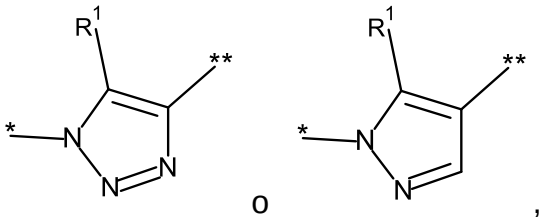
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:



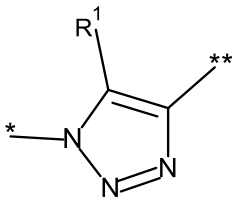
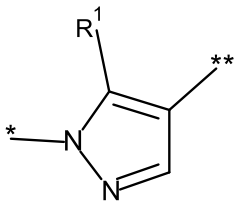
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



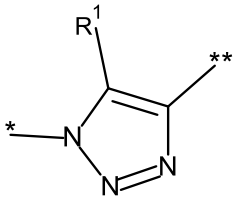
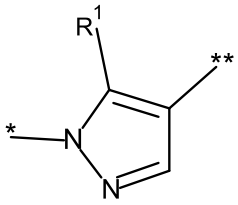
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN.

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:

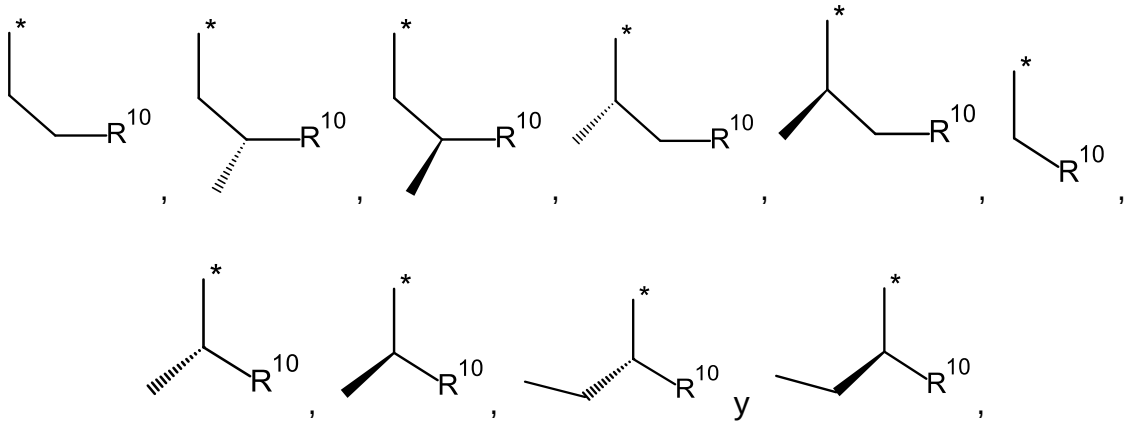

o

,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}.

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:

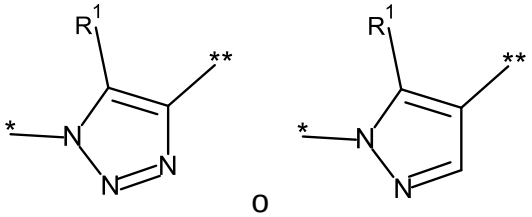

o

,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:

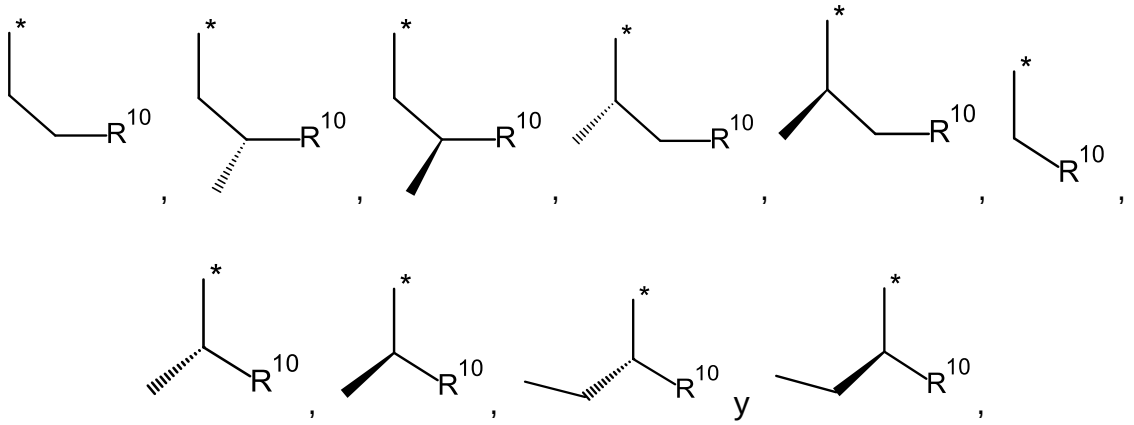


opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:

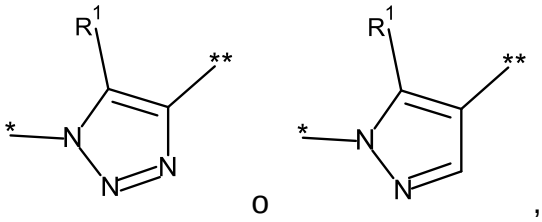


en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:

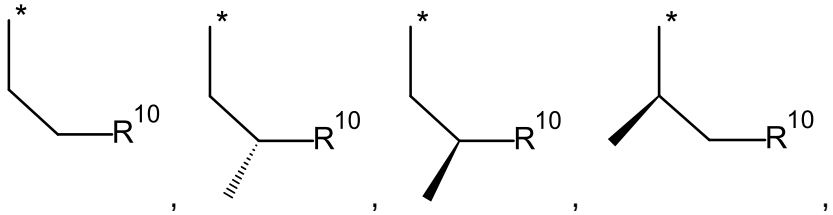


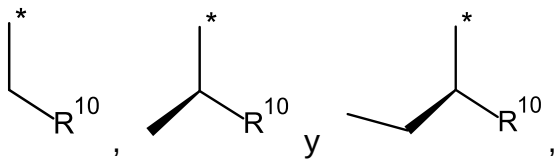
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



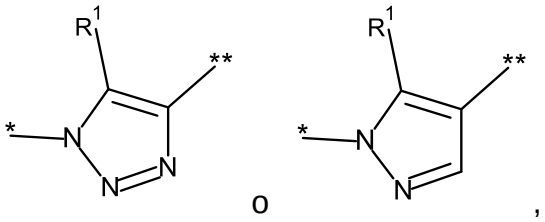
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:



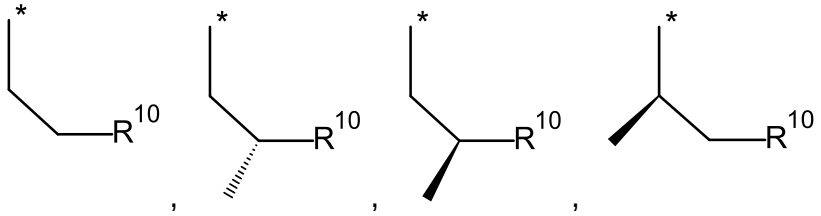


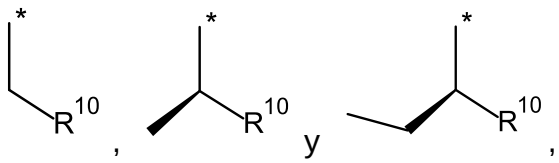
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:

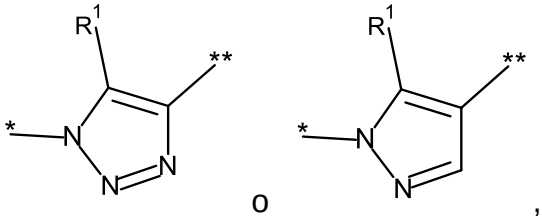




opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I).

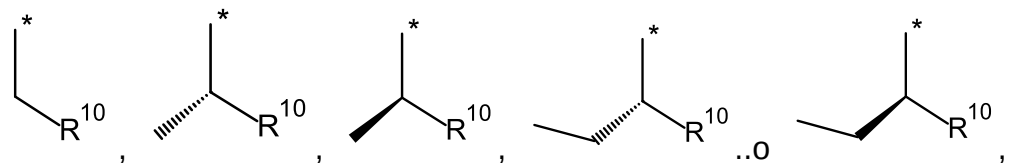
En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; y R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser:



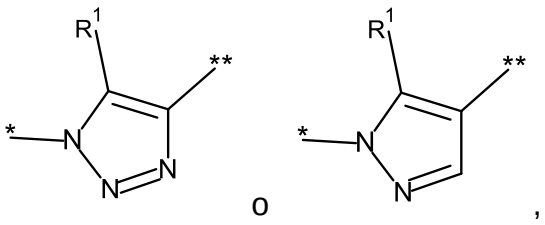
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (II), (IIA) o (III); Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; y R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}.

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; y R^2 puede ser:

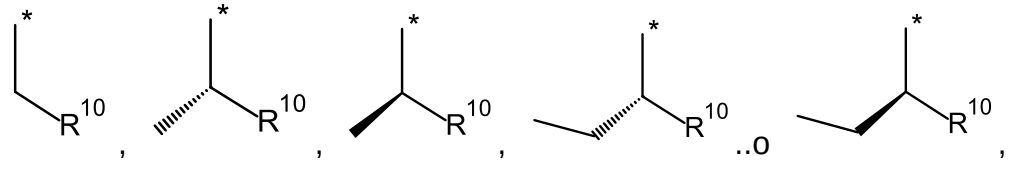


opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CF_3 y metoxi, en donde * indica el punto de conexión a Y en la fórmula (II), (IIA) o (III).

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser:



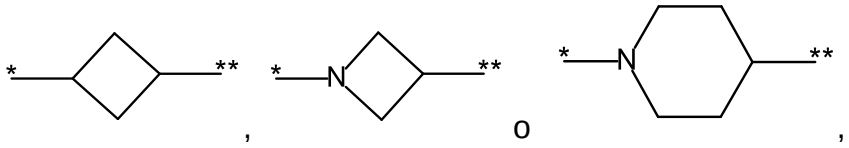
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (II), (IIA) o (III); Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; y R^2 puede ser:



opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CF_3 y metoxi, en donde * indica el punto de conexión a Y en la fórmula (II), (IIA) o (III).

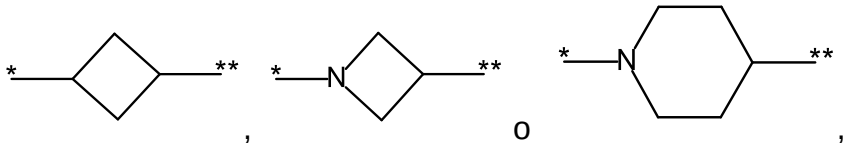
En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente

sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN. y Z puede ser un enlace,



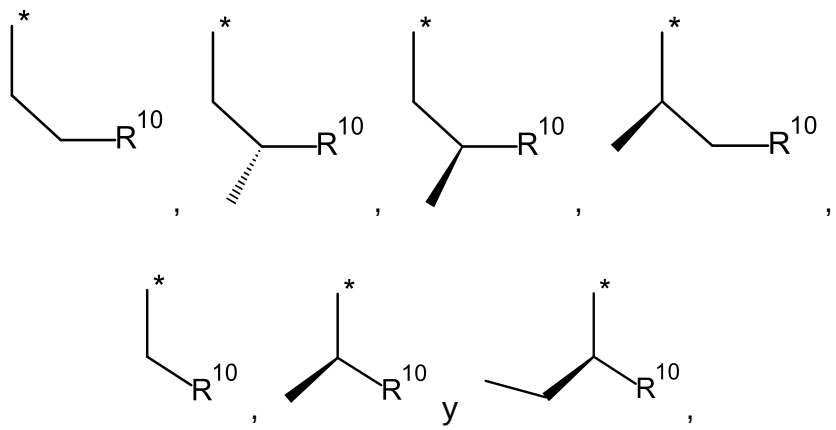
en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; R^2 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}; y Z puede ser un enlace,

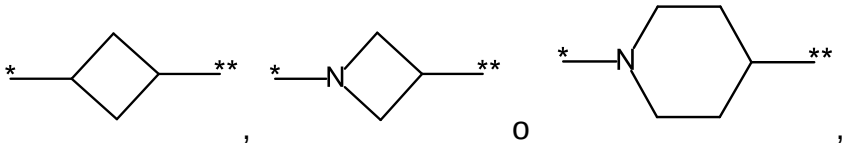


en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:

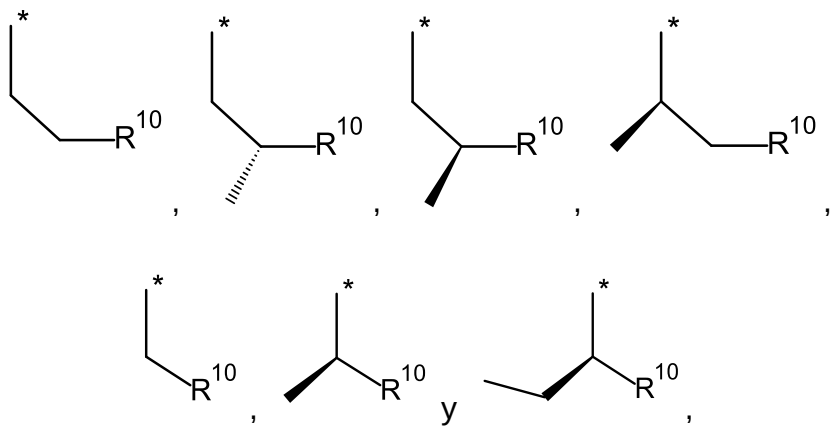


opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I). y Z puede ser un enlace,



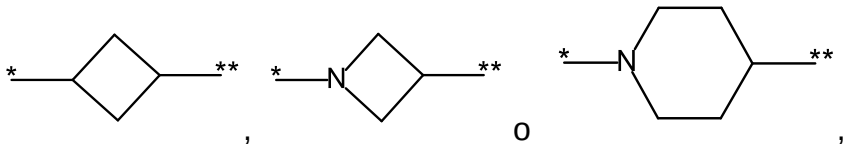
en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:



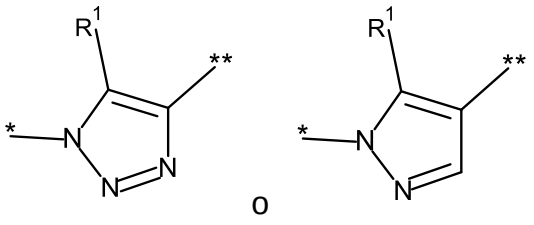
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10},

en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I). y Z puede ser un enlace,



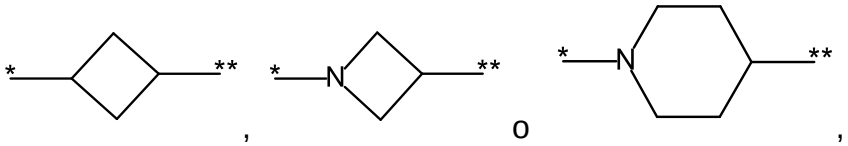
en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



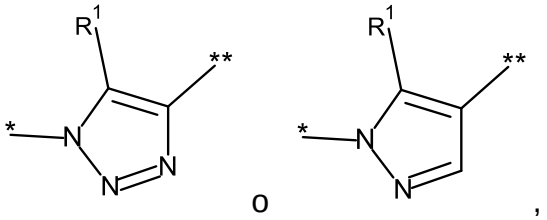
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente

sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN. y Z puede ser un enlace,

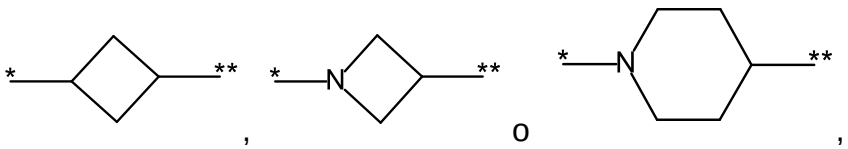


en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:

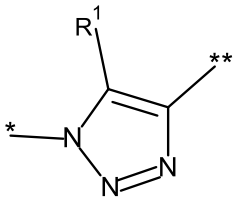
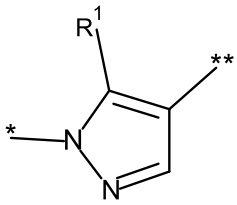


en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; R^2 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}; y Z puede ser un enlace,

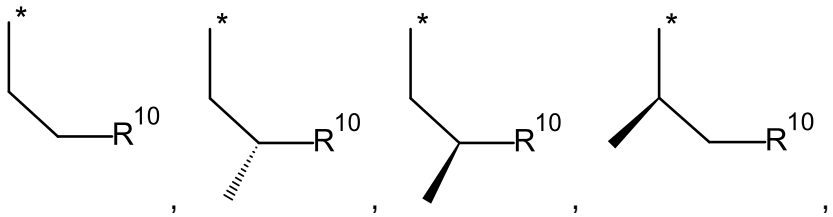
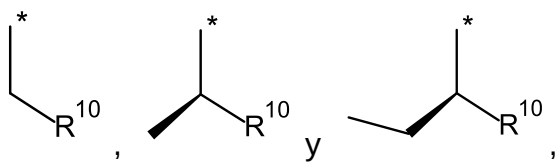


en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:

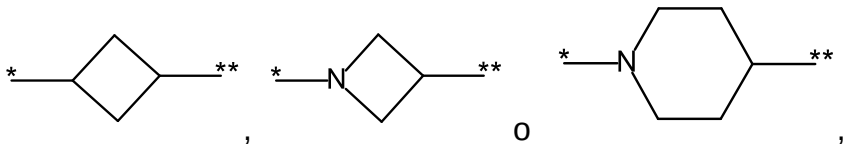

o

,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; R^2 puede ser:


,

y

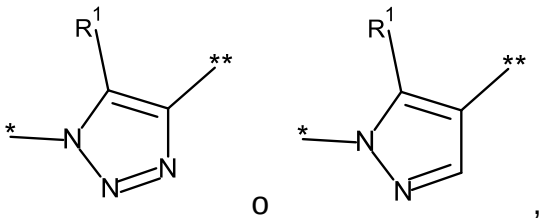
,

opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I). y Z puede ser un enlace,

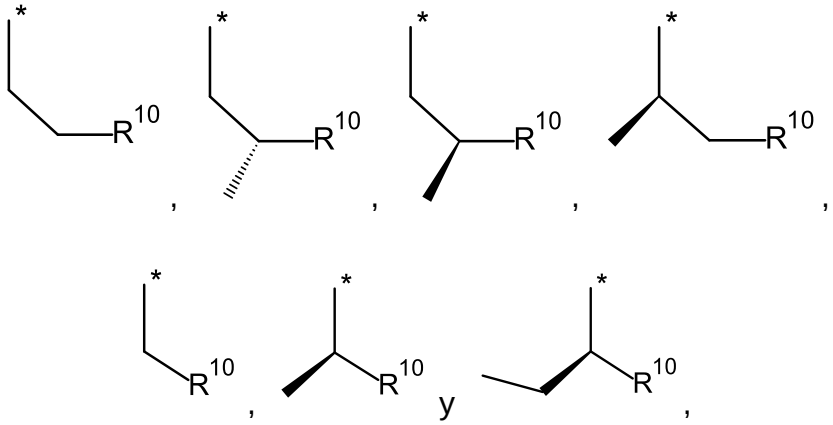


en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

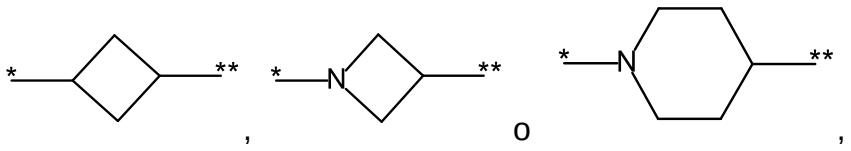
En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:

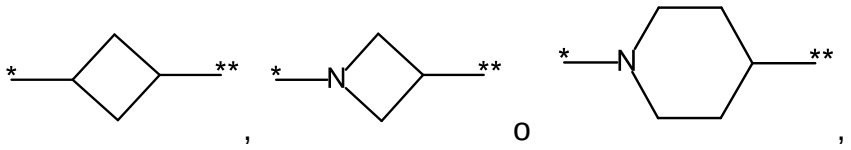


opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, $-OCH_3$, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I). y Z puede ser un enlace,



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la fórmula (I).

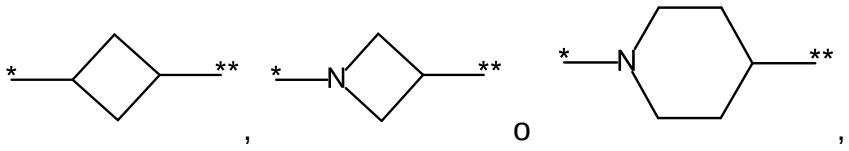
En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN. Z puede ser un enlace,



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la Fórmula (I); Y_1 puede ser un enlace o CHR^7, en donde R^7es hidrógeno, F, OH o CH_3; e Y_2 puede ser un enlace o CHR^3, en donde R^3 es hidrógeno, F, OH o CH_3

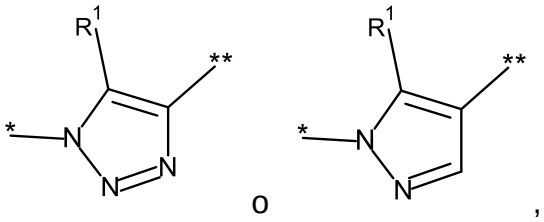
En los compuestos de la Fórmula (I), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}; R^6 puede ser CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo; Y puede ser NH u O; R^2 puede ser alquilo C_1-C_4 opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}; Z puede ser un enlace,

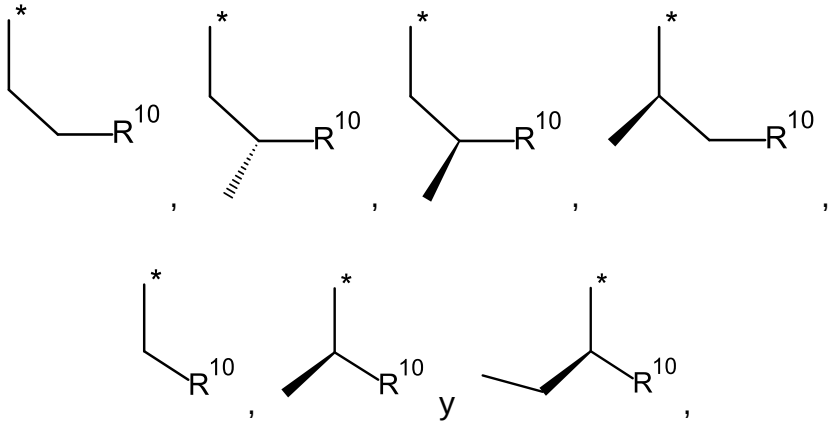


en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la Fórmula (I); Y_1 puede ser un enlace o CHR^7, en donde R^7es hidrógeno, F, OH o CH_3; e Y_2 puede ser un enlace o CHR^3, en donde R^3 es hidrógeno, F, OH o CH_3

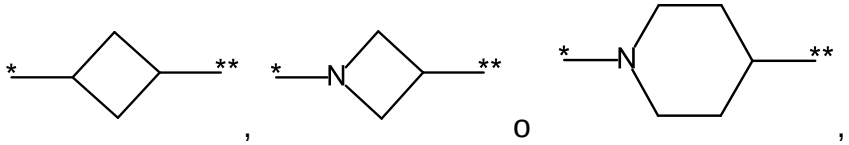
En los compuestos de fórmula (I), A puede ser:



en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); R^6 puede ser CN, F, Cl o CF_3; Y puede ser NH u O; y R^2 puede ser:



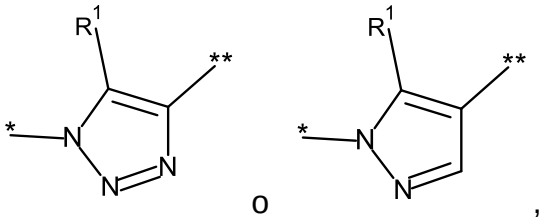
opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3, -Ocicloalquilo C_3 y R^{10}, en donde * indica el punto de conexión a Y en la Fórmula (I). Z puede ser un enlace,



en donde * indica el punto de conexión a Z_1 y ** indica el punto de conexión a A en la Fórmula (I); Y_1 puede ser un enlace o CHR^7, en donde R^7es hidrógeno, F, OH o CH_3; e Y_2 puede ser un enlace o CHR^3, en donde R^3 es hidrógeno, F, OH o CH_3

En los compuestos de la Fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}; Y_1 es un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; e Y_2 puede ser un enlace, CH_2, CF_2 o CH_2-CH_2.

En los compuestos de fórmula (II), (IIA) o (III), A puede ser:

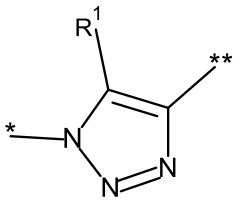


en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (II), (IIA) o (III); Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

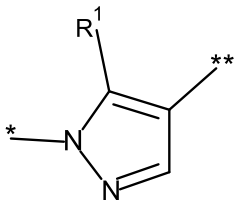
sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}; Y_1 es un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; e Y_2 puede ser un enlace, CH_2, CF_2 o CH_2-CH_2.

En los compuestos de la Fórmula (I) o (IIA), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}; Y_1 es un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; Y_2 puede ser un enlace, CH_2, CF_2 o CH_2-CH_2; Z puede ser CHR^{9A}; Z_1 puede ser CH_2; y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2.

En los compuestos de fórmula (II) o (IIA), A puede ser:



o

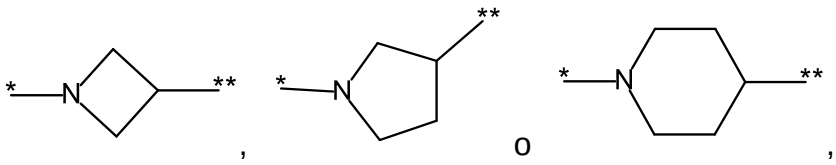


,

en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I) o (IIA). Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}; Y_1 es un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; e Y_2 puede ser un enlace, CH_2, CF_2 o CH_2-CH_2; Z puede ser CHR^{9A}; Z_1 puede ser CH_2; y R^9 puede fusionarse con R^{9A} para formar CH_2.

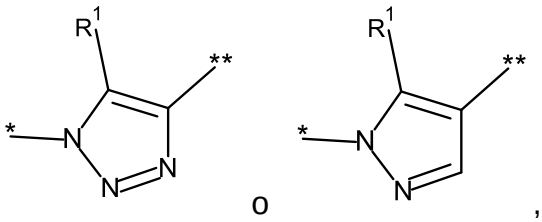
En los compuestos de la Fórmula (III), A puede ser pirazol, 1,2,3 triazol o 1,2,4 triazol, sustituido con R^1; Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente

seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}; Y_1 es un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; Y_2 puede ser un enlace, CH_2, CF_2 o CH_2-CH_2; y Z' puede ser:

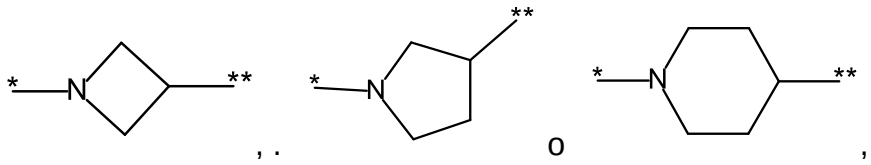


en donde ** indica el punto de conexión a A y * indica el otro punto de conexión desde Z'.

En los compuestos de fórmula (III), A puede ser:

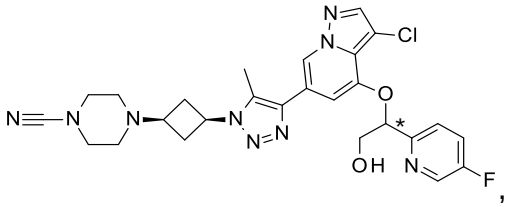
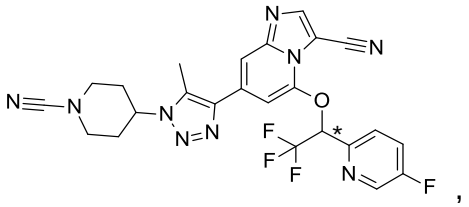
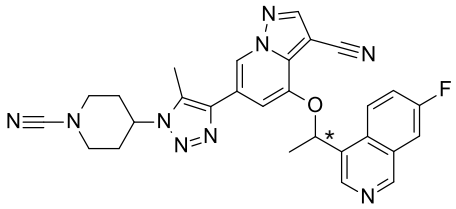
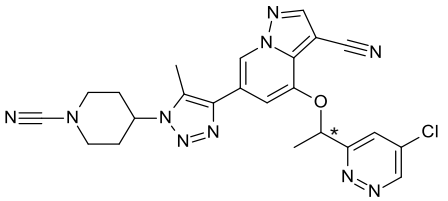
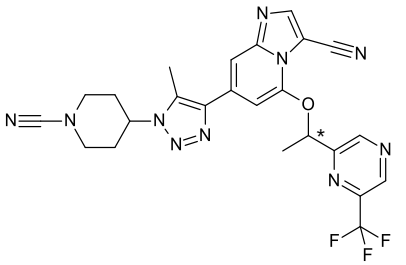
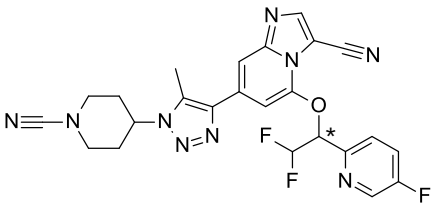
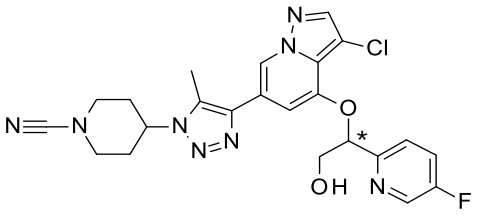
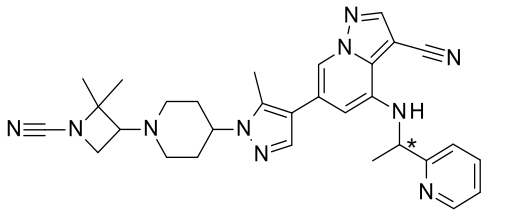
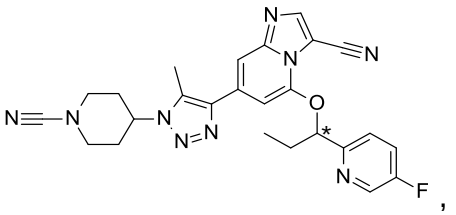
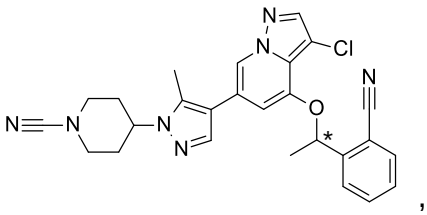


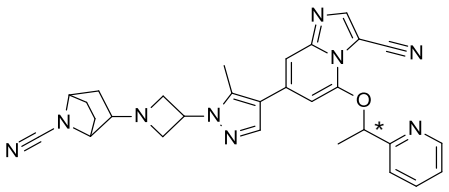
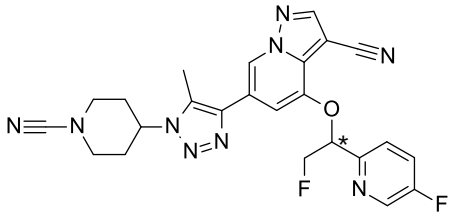
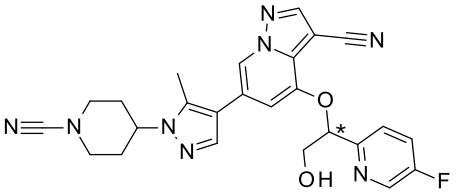
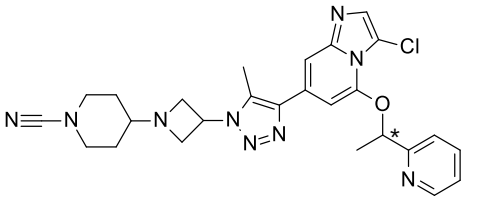
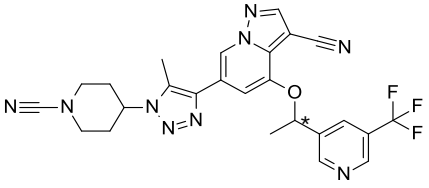
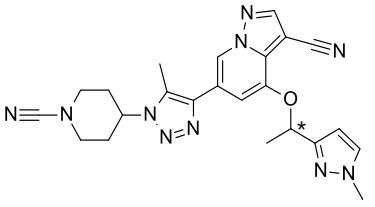
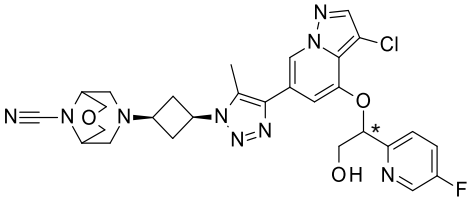
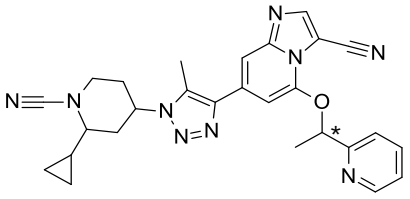
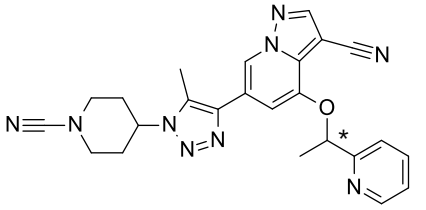
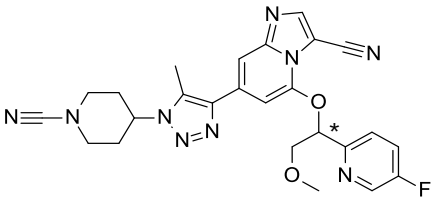
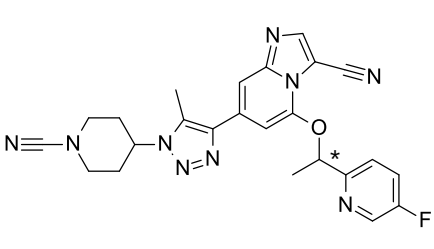
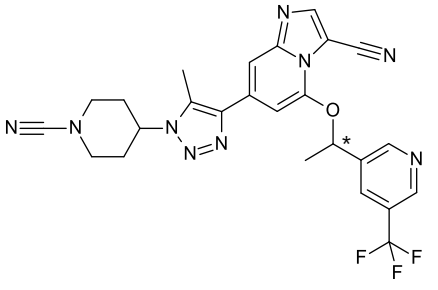
en donde * indica el punto de conexión a Z o Z' y ** indica el otro punto de conexión desde A en la Fórmula (I); Y puede ser O; R^6 puede ser CN o Cl; R^2 puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}; Y_1 es un enlace, CH_2, o CH_2-CH_2; e Y_2 puede ser un enlace, CH_2, CF_2 o CH_2-CH_2; y Z' puede ser:



en donde ** indica el punto de conexión a A y * indica el otro punto de conexión desde Z'.

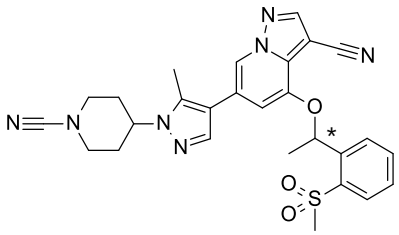
En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

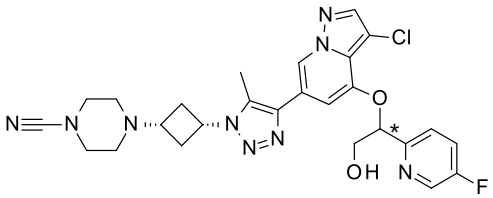

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

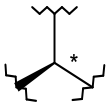
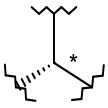
,

,

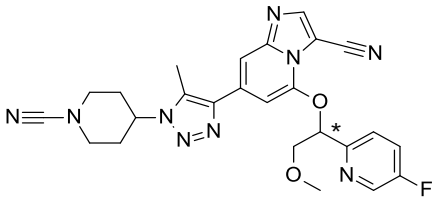


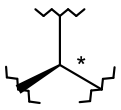
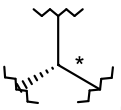
y 

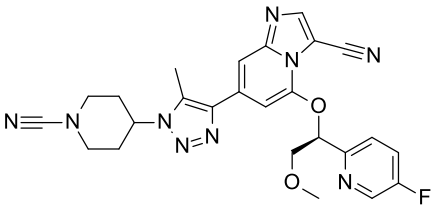
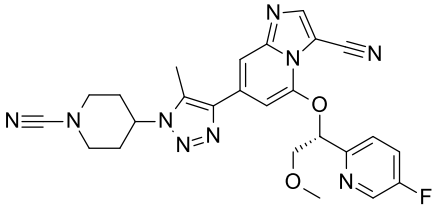
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

en donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

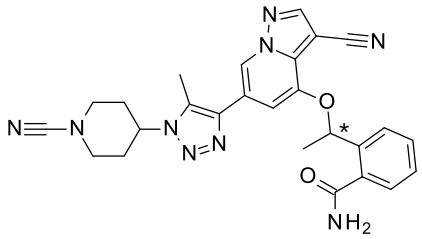
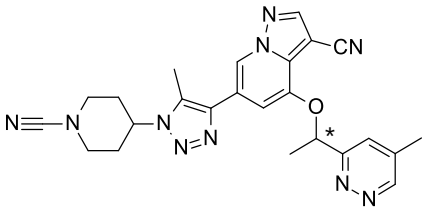
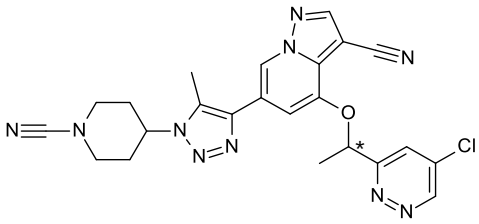
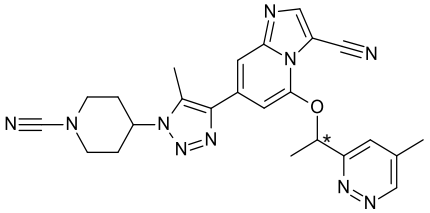
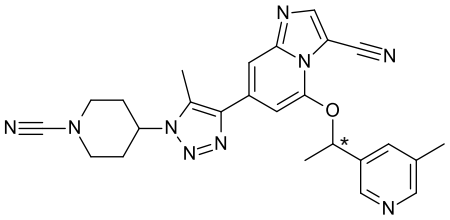
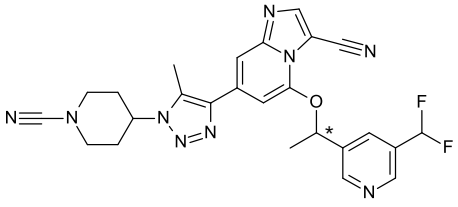
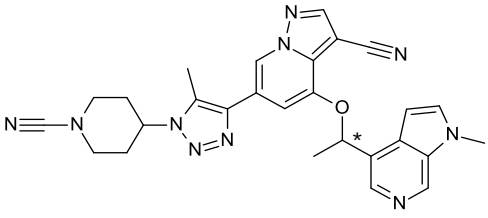
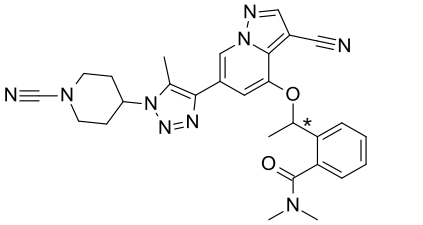
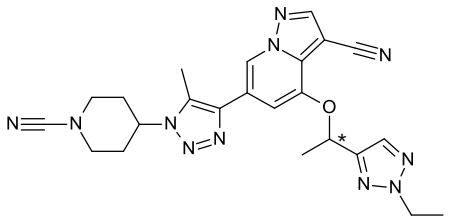
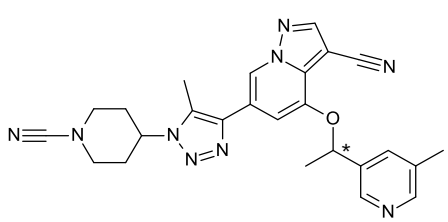
Por ejemplo, para el compuesto de fórmula:

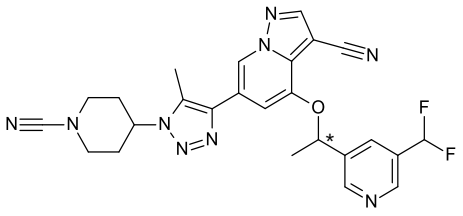
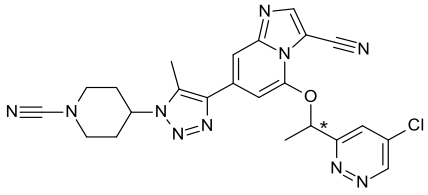
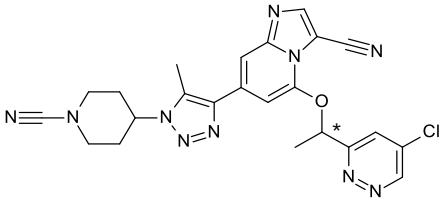
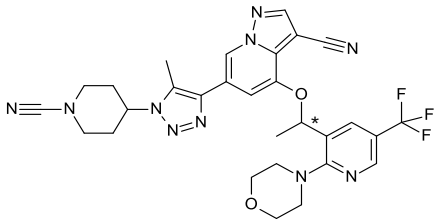
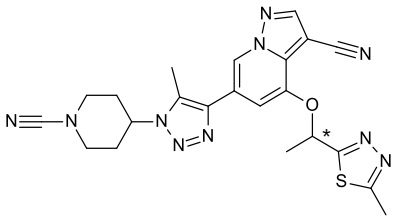
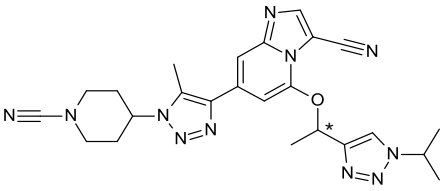
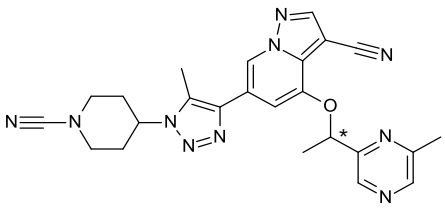
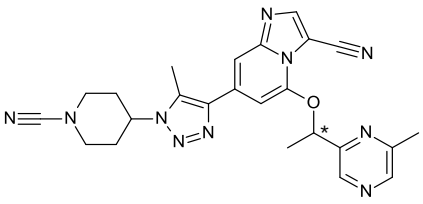
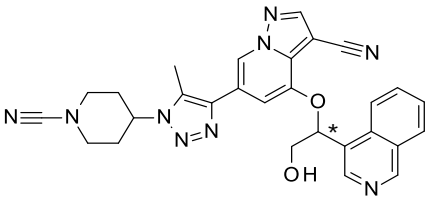
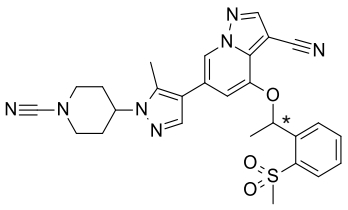
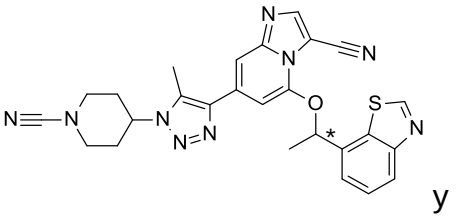
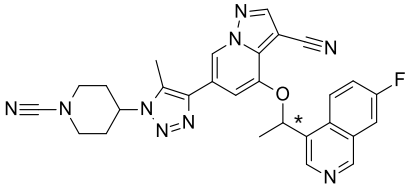


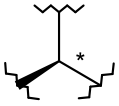
, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  , forma los compuestos:

 o.  .

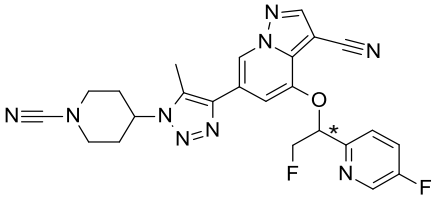
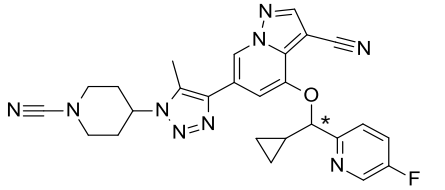
En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

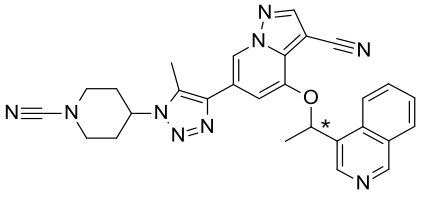
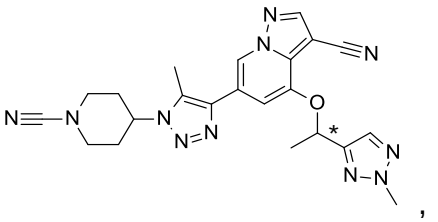

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

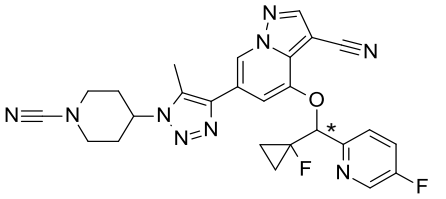
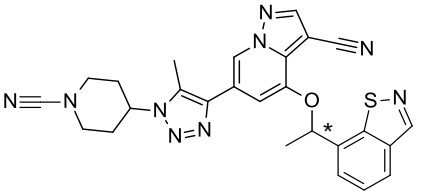

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

y

,

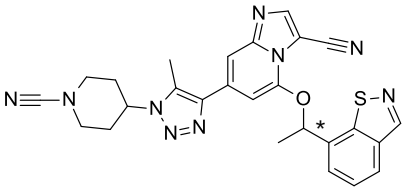
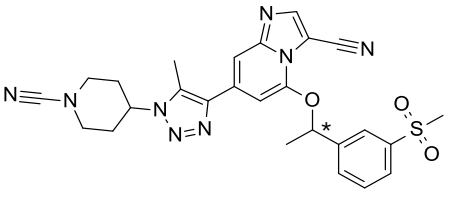
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

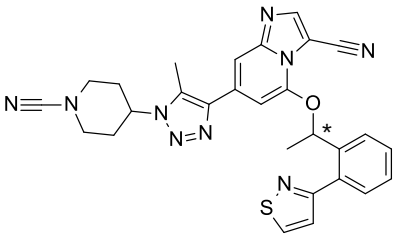
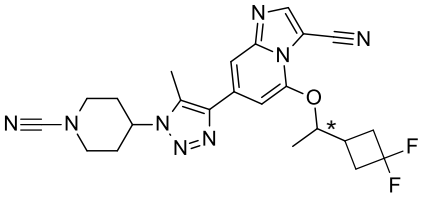
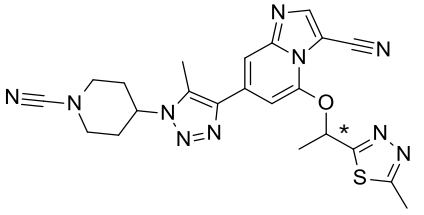
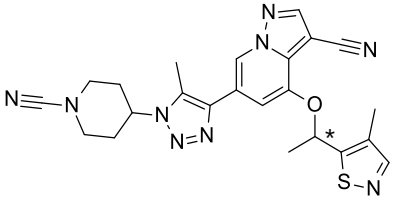
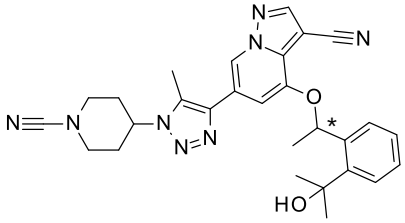
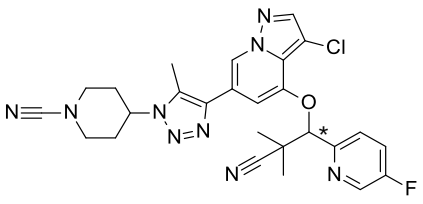
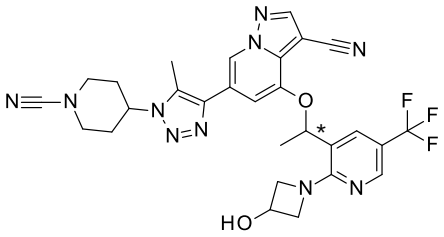
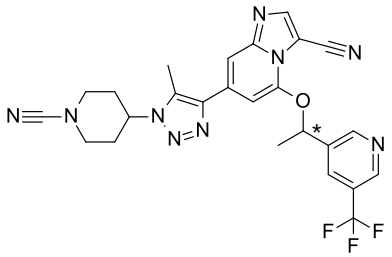
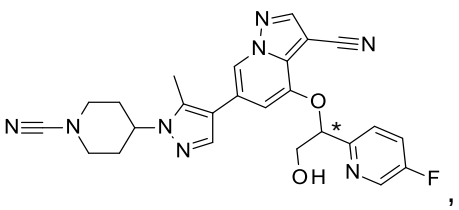
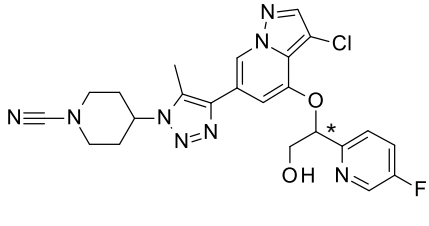
En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

 ,  ,

 ,  ,

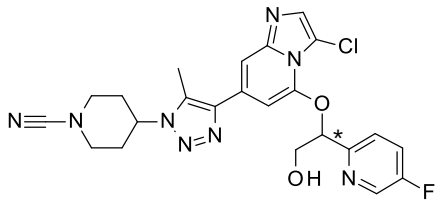
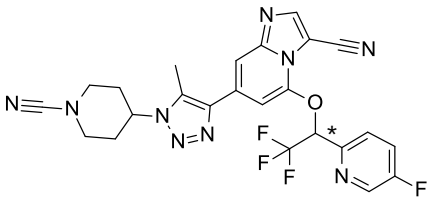
 ,  ,

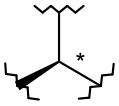
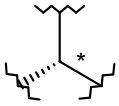
 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

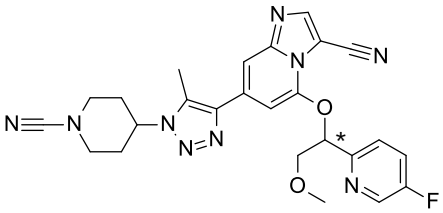
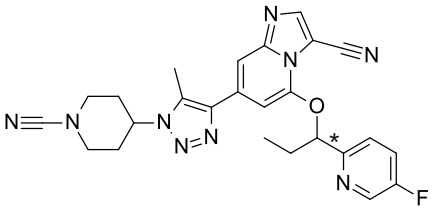
,

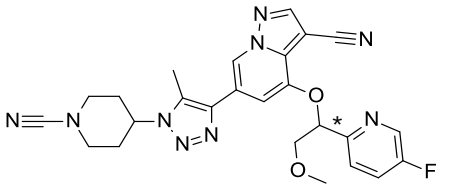
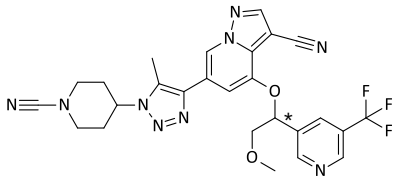
,

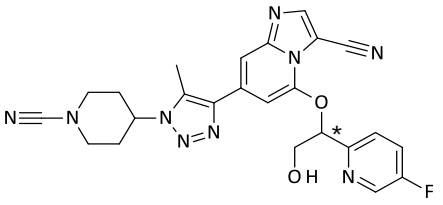
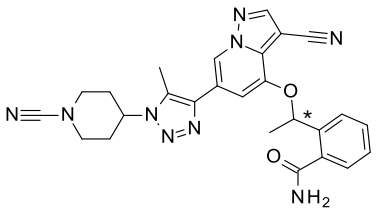
 y  ,

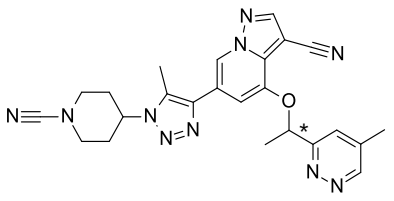
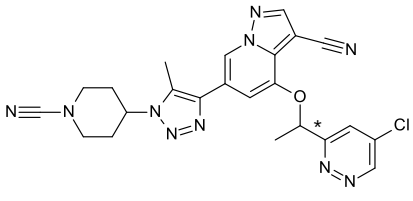
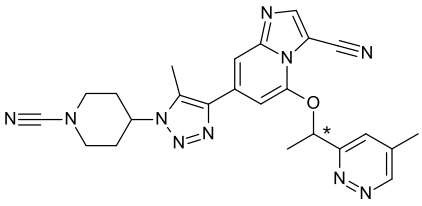
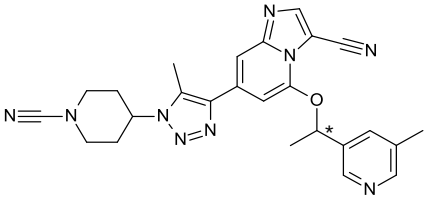
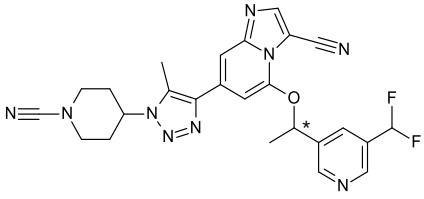
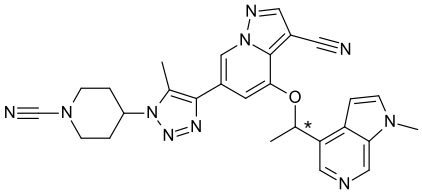
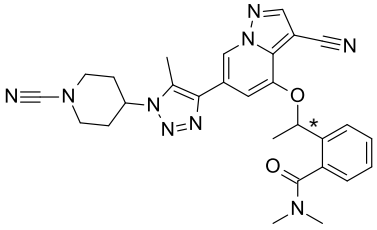
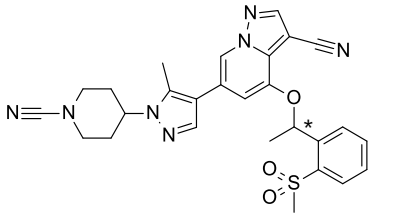
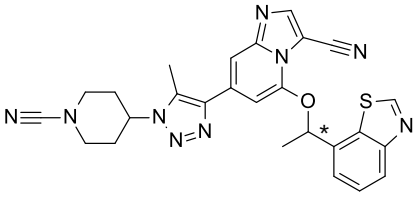
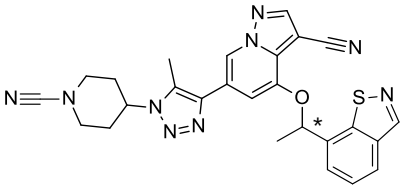
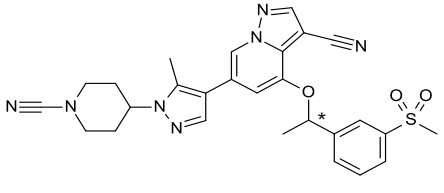
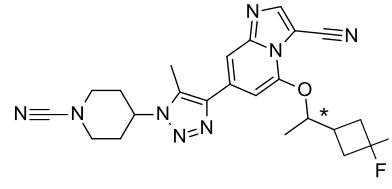
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

 ,  ,

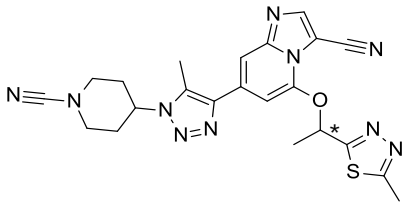
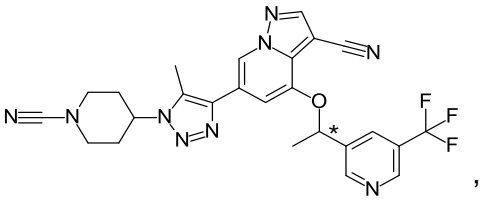
 ,  ,

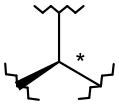
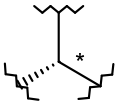
 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

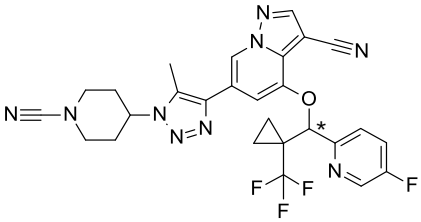
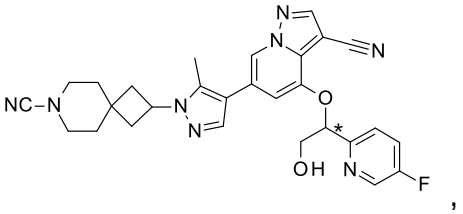
,

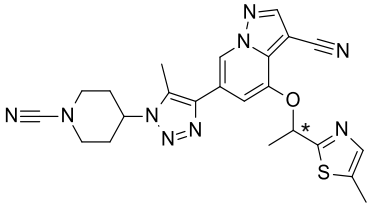
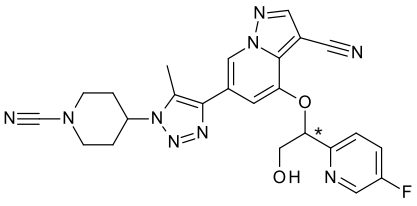
,

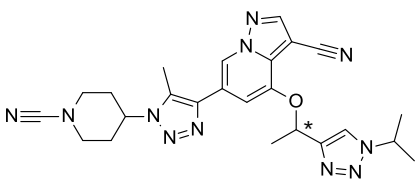
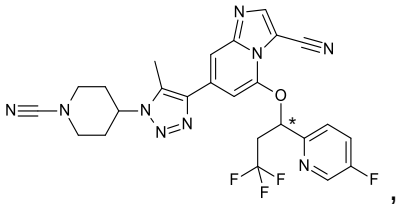
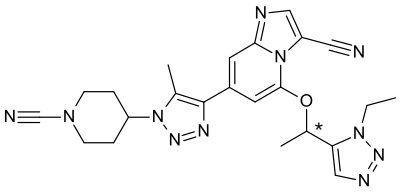
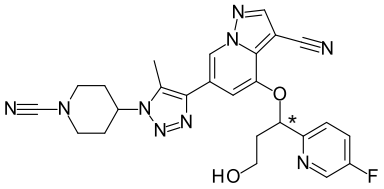
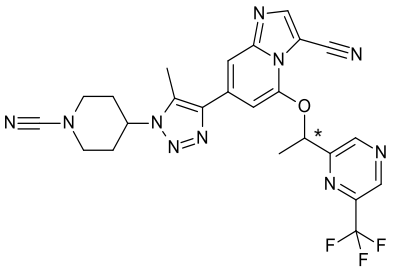
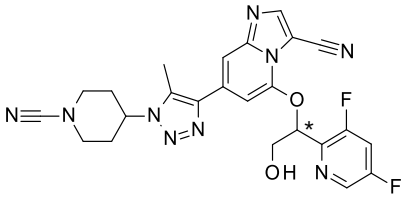
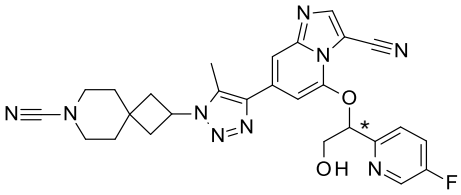
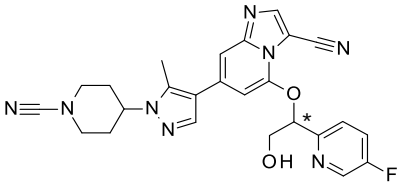
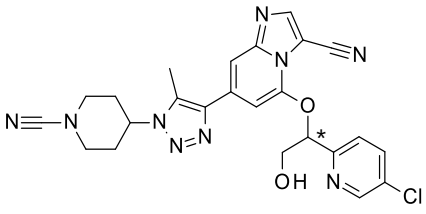
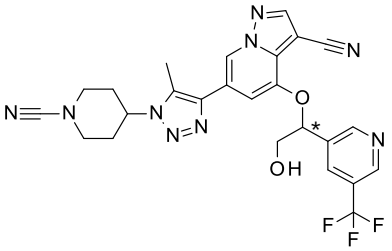
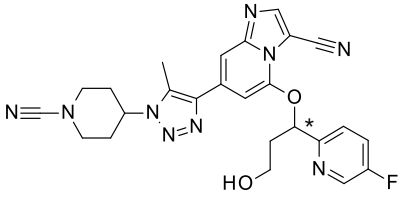
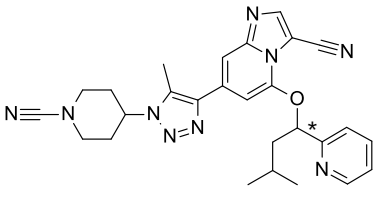
 y  ,

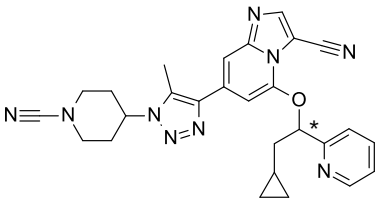
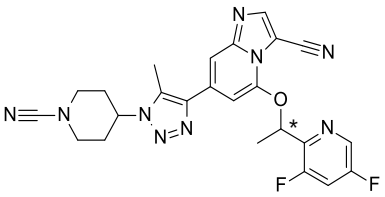
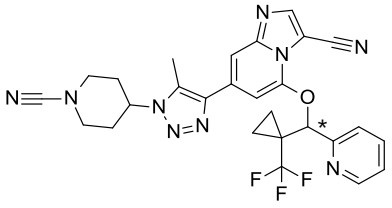
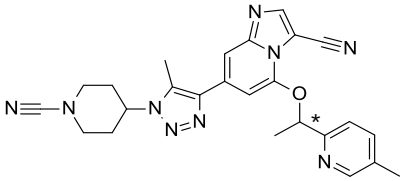
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

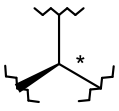
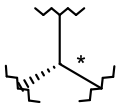
En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

 ,  ,

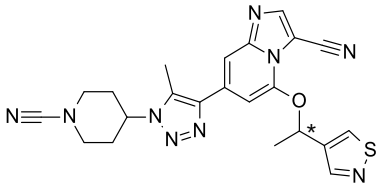
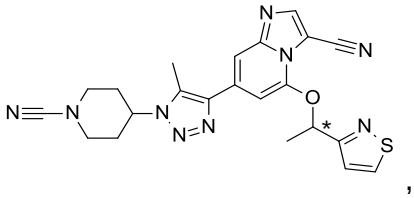
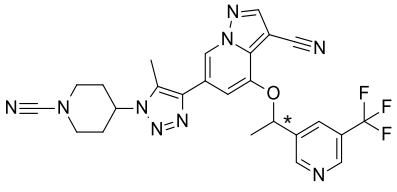
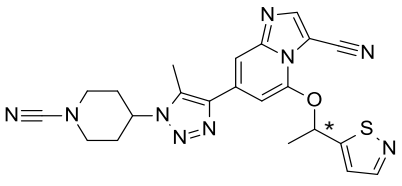
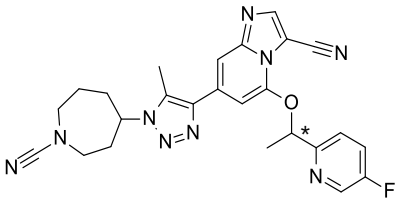
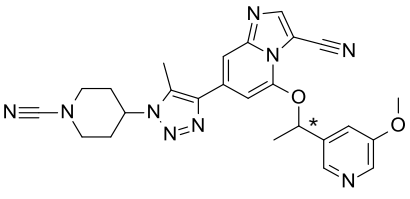
 ,  ,

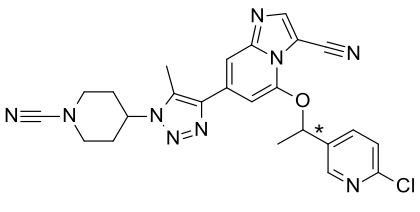
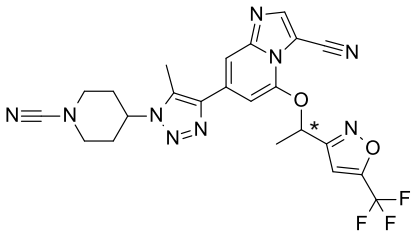
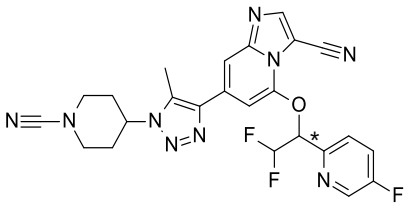
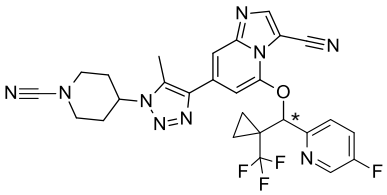
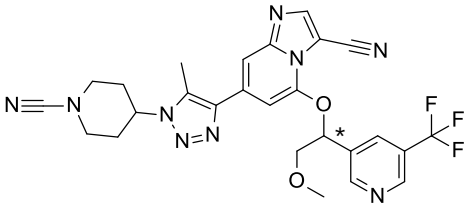
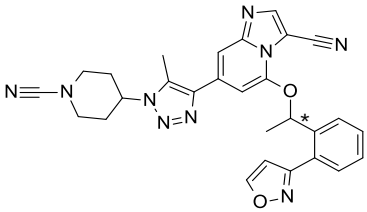
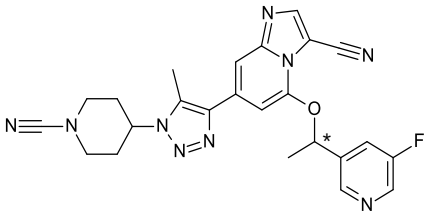
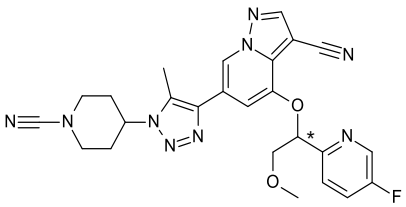
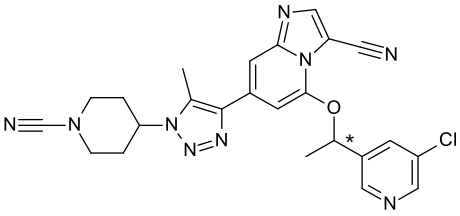
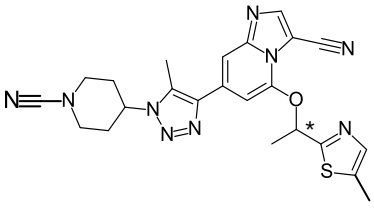
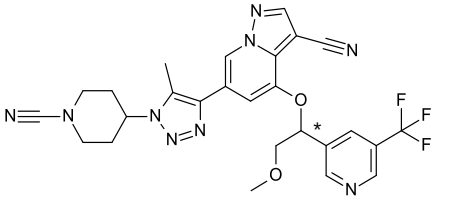
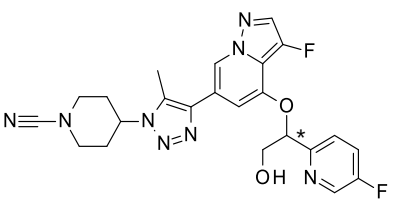

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

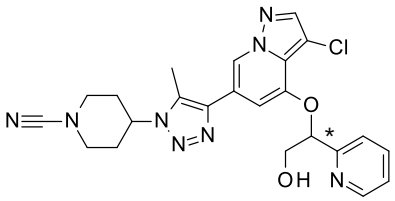
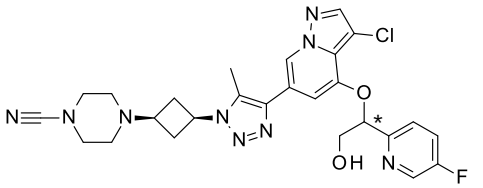
En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

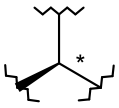

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

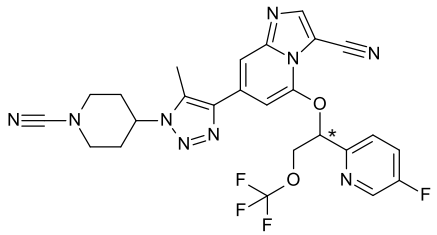
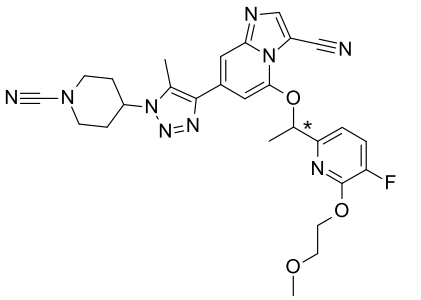
,

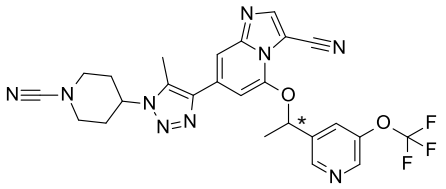
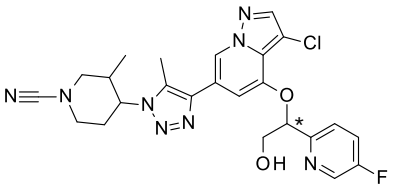
,

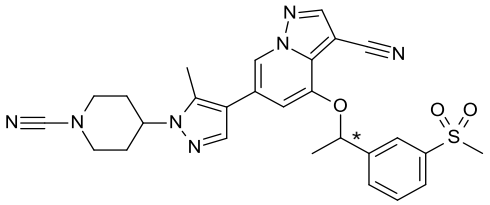
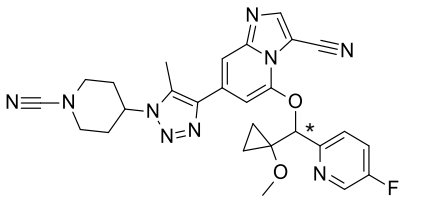
 y  ,

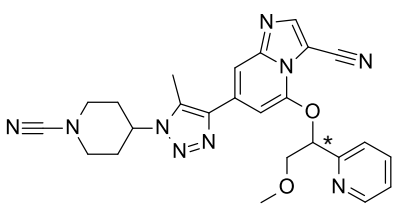
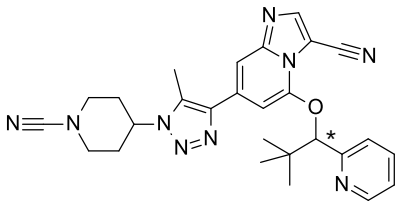
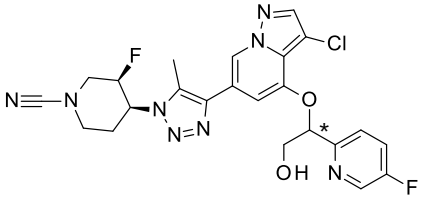
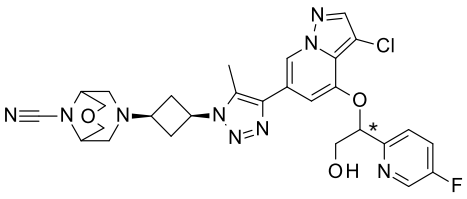
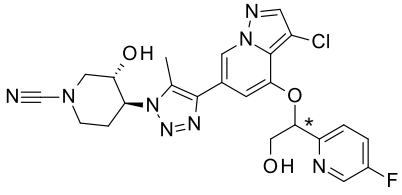
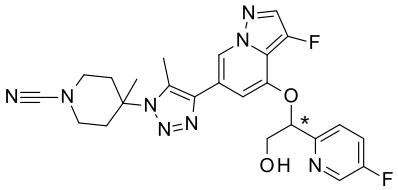
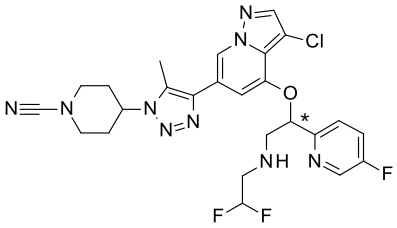
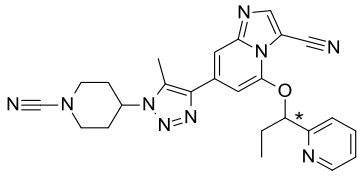
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

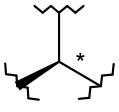
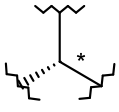
En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

 ,  ,

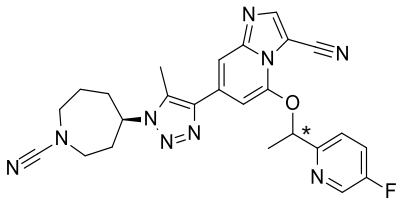
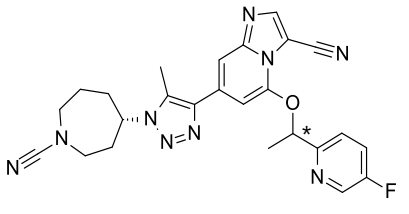
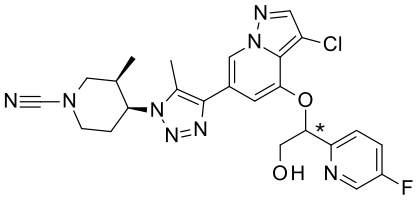
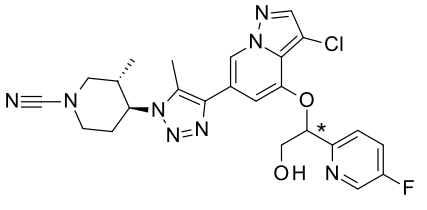
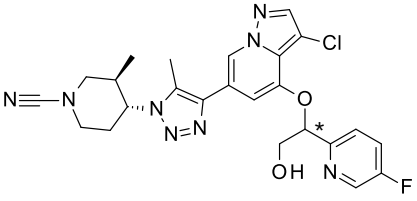
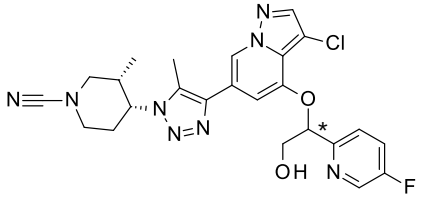
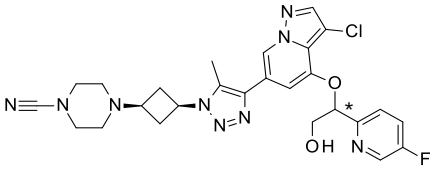
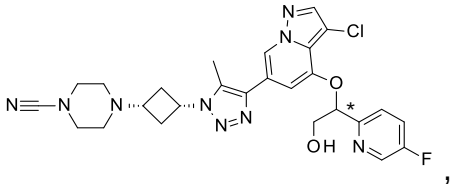
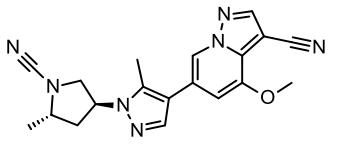
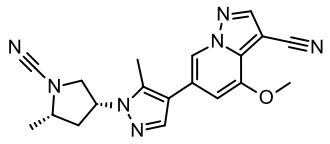
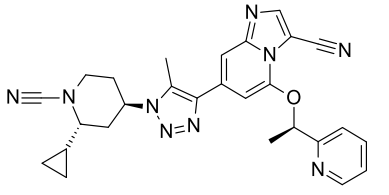
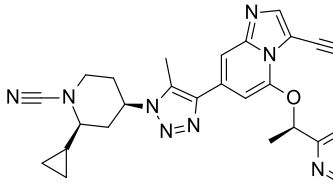
 ,  ,

 ,  ,


,

,

,

,

,

,

y

,

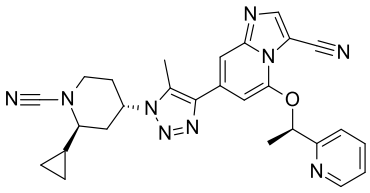
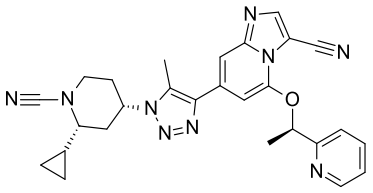
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

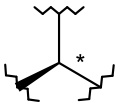
En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

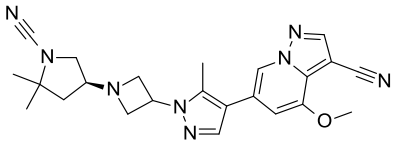
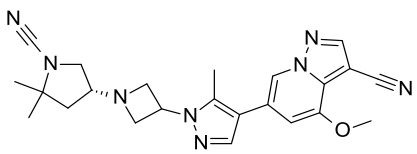
,

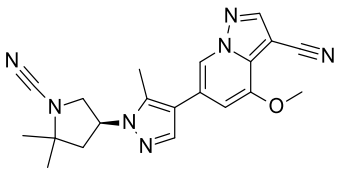
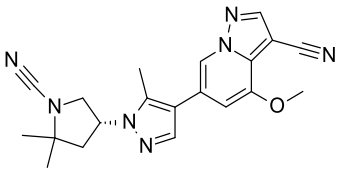
,

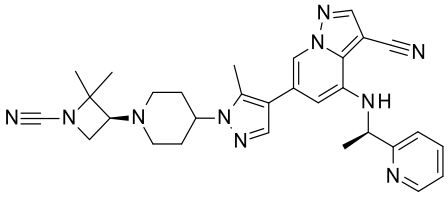
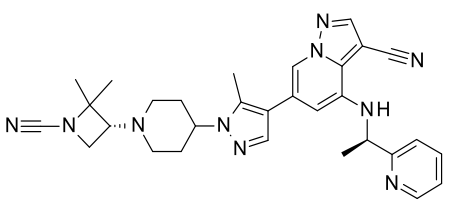
 y  ,

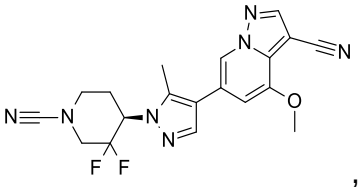
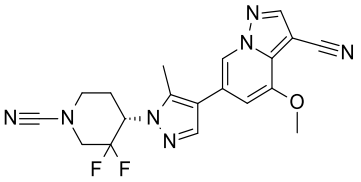
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

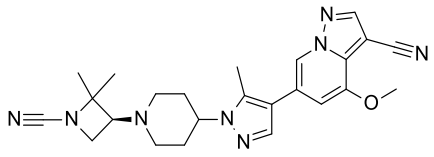
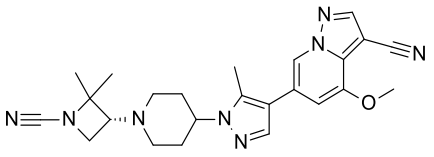
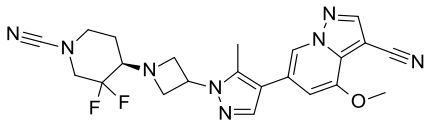
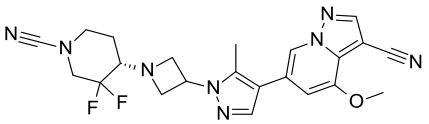
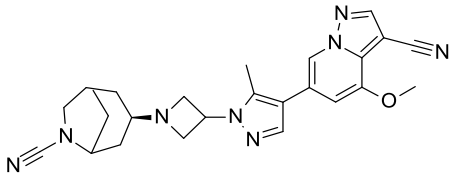
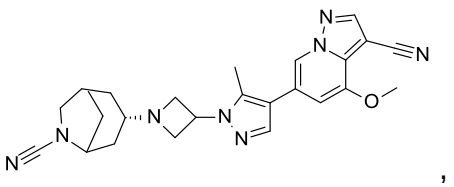
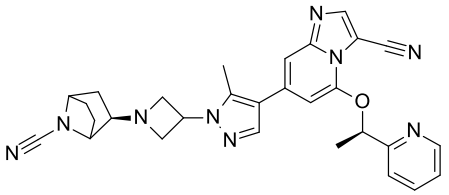
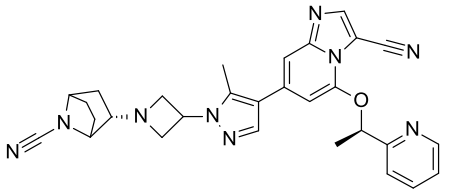
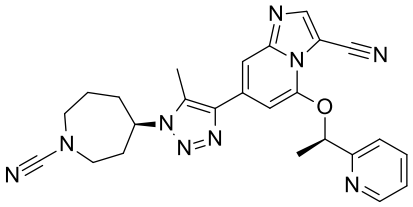
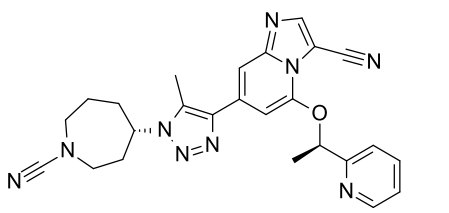
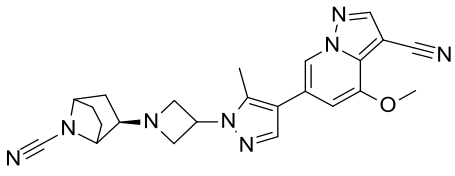
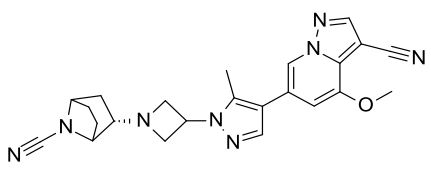
En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

 ,  ,

 ,  ,

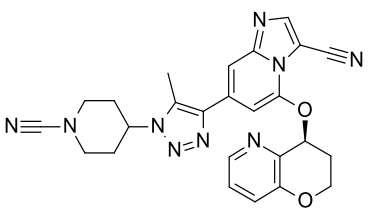
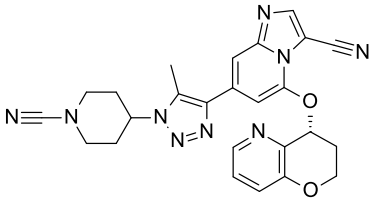
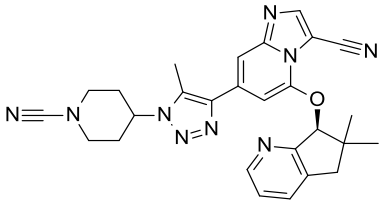
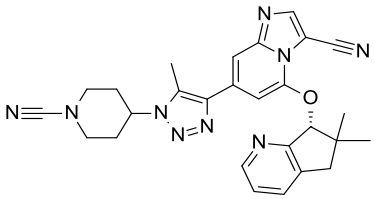
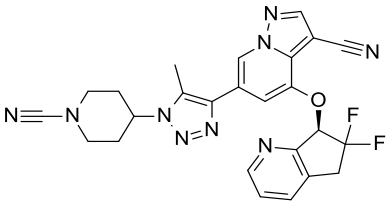
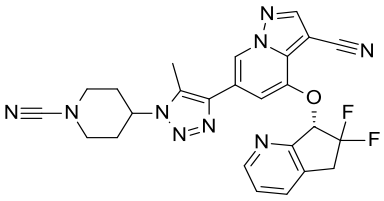
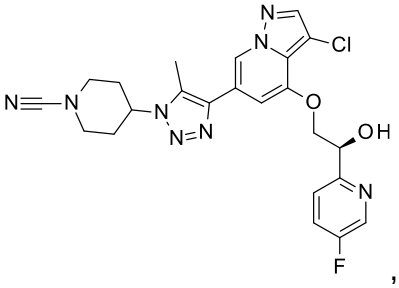
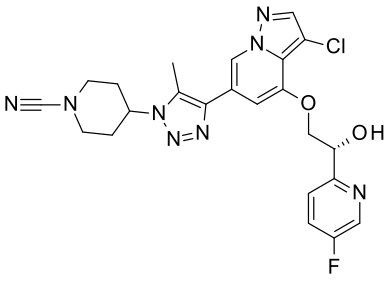
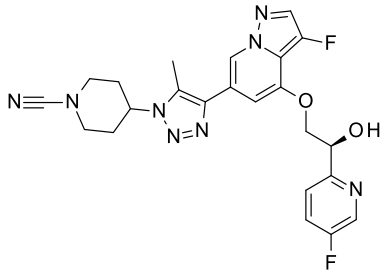
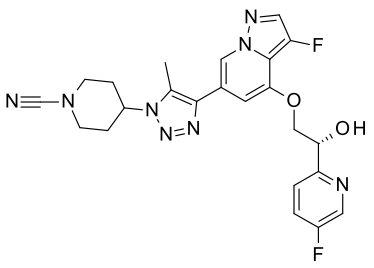
 ,  ,

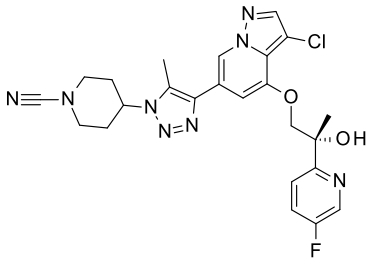
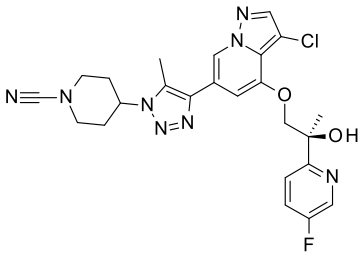
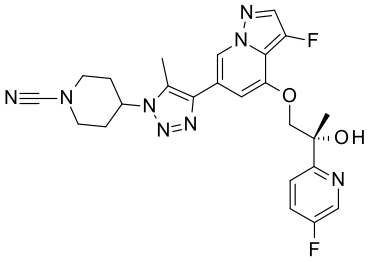
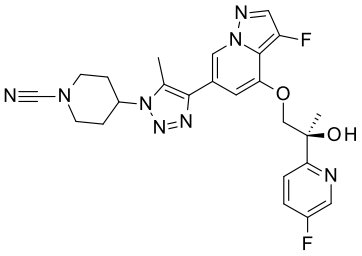
 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad adicional, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cualquiera o todos los hidrógenos presentes en el compuesto, o en un grupo o resto particular dentro del compuesto, pueden reemplazarse por un deuterio o un tritio. Por lo tanto, una enumeración de alquilo incluye alquilo deuterado, donde desde uno hasta el número máximo de hidrógenos presentes se pueden reemplazar por deuterio. Por ejemplo, etilo se refiere tanto a C_2H_5 como a C_2H_5 donde de 1 a 5 hidrógenos se reemplazan por deuterio, tal como en $C_2D_xH_{5-x}$.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los Ejemplos proporcionados en la presente descripción pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Se pretende que dichas sales farmacéuticamente aceptables estén incluidas. Las sales farmacéuticamente aceptables y la

metodología común para su preparación se conocen bien en la técnica (*ver, p. ej.,* Stahl, *et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2nd Revised Edition (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, *et al.,* "Sales farmacéuticas", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977).

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden mezclarse con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Más particularmente, los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden formularse como composiciones farmacéuticas. En la técnica se conocen tales composiciones farmacéuticas y procesos para preparar las mismas (*ver, p. ej.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro, *et al.*, eds., 21st ed., Mack Publishing Co., 2005)).

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y sus composiciones farmacéuticas pueden administrarse por diversas vías. Dichas vías de administración incluyen la oral y la intravenosa.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden

ser un componente en una composición farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden ser un componente en una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos para la administración simultánea, separada o secuencial.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y sus composiciones farmacéuticas pueden usarse en los métodos descritos en la presente descripción.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III) proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son generalmente efectivos en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, las dosificaciones por día se encuentran normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a

aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario dañino, y por lo tanto, los intervalos de dosificación anteriores no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Se comprenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, lo que incluye la afección que debe tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Determinados compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se dirigen selectivamente a FGFR3. Por ejemplo, determinados compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se dirigen selectivamente al FGFR3 sobre otro FGFR. Por ejemplo, determinados compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se dirigen selectivamente a FGFR3 sobre FGFR1. Por ejemplo, determinados compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son al menos aproximadamente 3 veces (p. ej., al menos aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 veces o más) más selectivos para FGFR3 que para FGFR1.

Como se usa en la presente descripción, el término “selectividad” de un compuesto se refiere al compuesto que tiene una actividad más potente en la

primera diana que en la segunda diana. Puede calcularse una selectividad en veces mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, puede calcularse una selectividad en veces al dividir el valor IC_{50} de un compuesto para la segunda diana (por ejemplo, FGFR1) por el valor IC_{50} del mismo compuesto para la primera diana (por ejemplo, FGFR3). Un valor IC_{50} puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, puede determinarse un valor IC_{50} como se describe en los ensayos más abajo.

Como se usa en la presente descripción, el término “cáncer” describe o se refiere a la condición fisiológica en pacientes que se caracteriza típicamente por una proliferación celular no regulada. En esta definición se incluyen los tipos benignos y malignos de cáncer.

Como se usa en la presente descripción, el término “cáncer asociado con FGFR3” se refiere a tipos de cáncer asociados con o que tienen una desregulación del gen FGFR3, la proteína quinasa FGFR3, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En la presente descripción se describen ejemplos no limitativos de cáncer asociado con FGFR3. Como se usa en la presente descripción, un “cáncer asociado con FGFR3” incluye, pero no se limita al cáncer de mama (p. ej., cáncer ductal invasivo, cáncer lobular invasivo), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer urotelial, cáncer de vejiga (p. ej., cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo), cáncer del tracto superior (p. ej.,

cáncer urotelial del tracto superior), cáncer de uretra, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, cáncer de hígado, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo), cáncer de cabeza y cuello (p. ej., cáncer oral), cáncer de tiroides, cáncer renal (p. ej., cáncer de pelvis renal), glioblastoma, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario y cáncer de testículo.

Como se usa en la presente descripción, el término “tratar” (o “tratamiento”) se refiere a restringir, ralentizar, detener o revertir la progresión o gravedad de un síntoma, afección o trastorno existente.

Como se usa en la presente descripción, el término “paciente” se refiere a un mamífero, particularmente a un ser humano.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en terapia.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para usar en el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para usar en el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para usar en el tratamiento del cáncer.

En la presente descripción se proporciona el uso de compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer.

En la presente descripción se proporciona el uso de compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer.

En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad efectiva de los compuestos de la Fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar el cáncer, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Proporcionado en los métodos y usos en la presente descripción, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (p. ej., cáncer ductal invasivo, cáncer lobular invasivo), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer urotelial, cáncer de vejiga (p. ej., cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo), cáncer del tracto superior (p. ej., cáncer urotelial del tracto superior), cáncer de uretra, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, cáncer de hígado, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo), cáncer de cabeza y cuello (p. ej., cáncer oral), cáncer de tiroides, cáncer renal (p. ej., cáncer de pelvis renal), glioblastoma, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario y cáncer de testículo. En particular, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (p. ej., cáncer ductal invasivo, cáncer lobular invasivo), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer urotelial, cáncer de vejiga (p. ej., cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo), cáncer del tracto superior (p. ej., cáncer urotelial del tracto superior), cáncer de uretra, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo), cáncer renal (p. ej., cáncer de pelvis renal), glioblastoma, cáncer de endometrio y cáncer de ovario. Más particularmente, el

cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (p. ej., cáncer ductal invasivo, cáncer lobular invasivo), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer urotelial, cáncer de vejiga (p. ej., cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo), cáncer del tracto superior (p. ej., cáncer urotelial del tracto superior), y glioblastoma. Más particularmente, el cáncer es cáncer de vejiga (por ejemplo, cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo).

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden prepararse como se ilustra en las preparaciones y ejemplos más abajo.

Ciertas abreviaturas se definen de la siguiente manera: “ACN” se refiere a acetonitrilo; “AcOH” se refiere a ácido acético; “Ac2O” se refiere a anhídrido acético; “ac.” se refiere a acuoso; “AIBN” se refiere a azobisisobutironitrilo; “BINAP” se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino) 1,1'-binaftilo; “Pd(DtBPF)Cl_2” se refiere a [1,1-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); “NBS” se refiere a N-bromosuccinimida; ”n-BuOH” se refiere al alcohol n-butílico o n-butanol; ”BOC” se refiere a terc-butiloxicarbonilo;”BOc_2O” se refiere a dicarbonato de di-terc-butilo; “BuLi” se refiere a litio de butilo; “$CuSO_4$ $5H_2O$” se refiere a pentahidrato de sulfato de cobre; “CsF” se refiere a fluoruro de cesio “F-TEDA” se refiere a 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo [2.2.2]octano; “CuI” se refiere a yoduro de cobre; “DMP” se refiere a peryodinano de Dess-Martin; “DCE” se refiere a 1,2-dicloroetano;

“DCM” se refiere a diclorometano o cloruro de metileno; “DMEA” se refiere a dimetiletilamina; “NDM” se refiere a 1-dodecanotiol; “DEA” se refiere a dietanolamina; “DEAD” se refiere a azodicarboxilato de dietilo; “DIAD” se refiere a azodicarboxilato de diisopropilo; “DIEA” o “DIPEA” se refiere a N,N-diisopropiletilamina; “DMA” se refiere a N,N-dimetilanilina; “DMAP” se refiere a 4-dimetilaminopiridina; “DMF” se refiere a N,N-dimetilformamida; “DPPA” se refiere a difenilfosforil azida; “EAA” se refiere a acetoacetato de etilo; “EtOAc” se refiere a acetato de etilo; “FA” se refiere a ácido fórmico “h” se refiere a hora u horas; “i-PrMgCl” se refiere a cloruro de isopropilmagnesio; “IPA” se refiere a amina; “T3P” se refiere a anhídrido propilfosfónico; “KOAc” se refiere a acetato de potasio; “$LiBH_4$” se refiere a borohidruro de litio “LDA” se refiere a diisopropilamida de litio; “MsCl” se refiere al cloruro de metanosulfonilo; “MTBE” se refiere a metil terc-butilo éter. “NCS” se refiere a N-clorosuccinimida. “NIS” se refiere a N-yodosuccinimida; “MeMgBr” se refiere a bromuro de metilmagnesio; “NMPN” se refiere a N-metil-2-pirrolidona; “-OAc” se refiere a acetato; -”OMs” se refiere a metanosulfonato, también conocido como mesilato; “min” o “min” se refiere a minutos o minutos; “N_2” se refiere al nitrógeno; “sat.” o “sat’d” se refiere a saturado; “soln.” se refiere a solución; “-OTf” se refiere a trifluorometansulfonato, también conocido como triflato; “PCy_3” se refiere a triciclohexilfosfina; “$Pd(AcO)_2$” se refiere a acetato de paladio(II); “$Pd(dba)_2$” se refiere a bis (dibencilidenacetona)paladio(0); “$Pd_2(dba)_3$” se refiere a tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0); “$Pd2(dba)_3.CHCl_3$” se refiere a aducto de tris (dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo; “$Pd(dppf)Cl_2$” se refiere

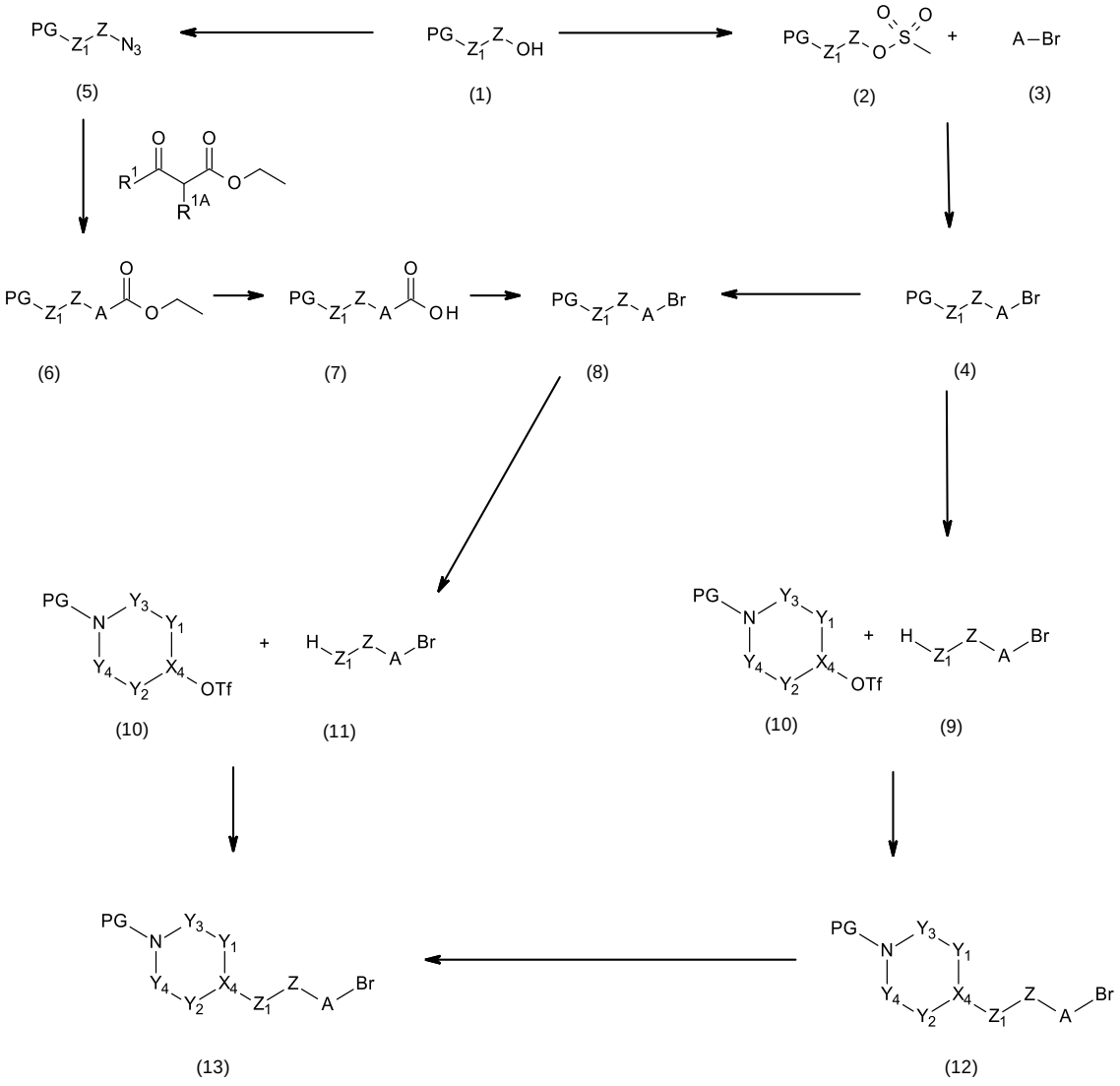
a [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); “Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2” se refiere a complejo de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro y diclorometano; “PE” se refiere a éter de petróleo; “K_3PO_4” se refiere a fosfato de potasio; “RT” se refiere a temperatura ambiente; “PPh_3” se refiere a trifenilfosfina; “Pd (PPh_3)$_4$” se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); “Ph” se refiere a fenilo; “NaH” se refiere a hidruro de sodio; “TBAF” se refiere a fluoruro de tetra-n-butilamonio; “TEA” se refiere a trietilamina; “TFA” se refiere a ácido trifluoroacético; “Tf_2O” se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico; “THF” se refiere a tetrahidrofurano; “TsCl” se refiere a cloruro de 4-toluenosulfonilo; “$TMSCF_3$” se refiere a (trifluorometil)trimetilsilano; “TMSOTf” se refiere a trimetilsililtrifluoro metanosulfonato; “(CF_3SO_2)$_2$O” se refiere a anhídrido trifluorometano; “$t_{(R)}$” se refiere al tiempo de retención; “Xantphos” se refiere a 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; “X-Phos” se refiere a 2-diciclohexil fosfino-2,4,6-triisopropilbifenilo; “XPhos Pd G2” se refiere a cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II); y “XPhos Pd G_4” se refiere a CAS núm. 1599466-81-5; “$ZnCl_2$” se refiere a cloruro de zinc.

Se han dejado sin especificar determinados centros estereoquímicos y se han eliminado determinados sustituyentes en los siguientes esquemas para una mayor claridad y no se pretende que limiten la enseñanza de los esquemas de manera alguna. Además, un experto en la técnica puede separar o resolver enantiómeros, diastereómeros e isómeros individuales en cualquier momento conveniente de la síntesis de los compuestos de la invención, mediante métodos

tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatografía quiral (ver, por ejemplo, . Jacques, et al., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions,” John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen,” Stereochemistry of Organic Compounds”, Wiley-Interscience, 1994). Las designaciones “isómero 1” e “isómero 2” se refieren a los compuestos que eluyen de la cromatografía quiral en primer y segundo lugar, respectivamente, bajo las condiciones descritas en la presente descripción y si la cromatografía quiral se inicia temprano en la síntesis, la misma designación se aplica a ejemplos e intermediarios posteriores. Cuando se realiza más de una cromatografía quiral en la preparación, se proporciona una designación adicional de “A” y “B”, donde “A” se refiere a los compuestos que eluyen primero y “B” a los que eluyen en segundo lugar. Por ejemplo, “isómero 2A” se refiere a los primeros compuestos que eluyen de la cromatografía quiral de un compuesto previamente denominado “isómero 2”. Adicionalmente, los intermediarios que se describen en los siguientes esquemas contienen un número de grupos protectores de nitrógeno y oxígeno. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente en cada caso en dependencia de las condiciones particulares de reacción y las transformaciones particulares a realizar. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por los expertos en la técnica y se describen en la bibliografía (ver, por ejemplo, “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, Fourth Edition, by Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

En los esquemas más abajo, todos los sustituyentes son como se definieron anteriormente, a menos que se indique lo contrario. “PG” se refiere a un grupo protector desarrollado para el grupo amino, tales como carbamatos y amidas, cuyo ejemplo es un grupo protector BOC. Tales grupos protectores son muy conocidos y apreciados en la técnica. Los reactivos y los materiales de partida son por lo general de fácil acceso para un experto en la técnica. Otros pueden prepararse mediante técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica que son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos y los procedimientos que se describen en las preparaciones y ejemplos que siguen, lo que incluye cualquier procedimiento novedoso. Se pretende que los intermediarios y procesos útiles para la síntesis de los compuestos de fórmula (I), (II), (IIA) o (III) estén incluidos en esta descripción.

Esquema 1



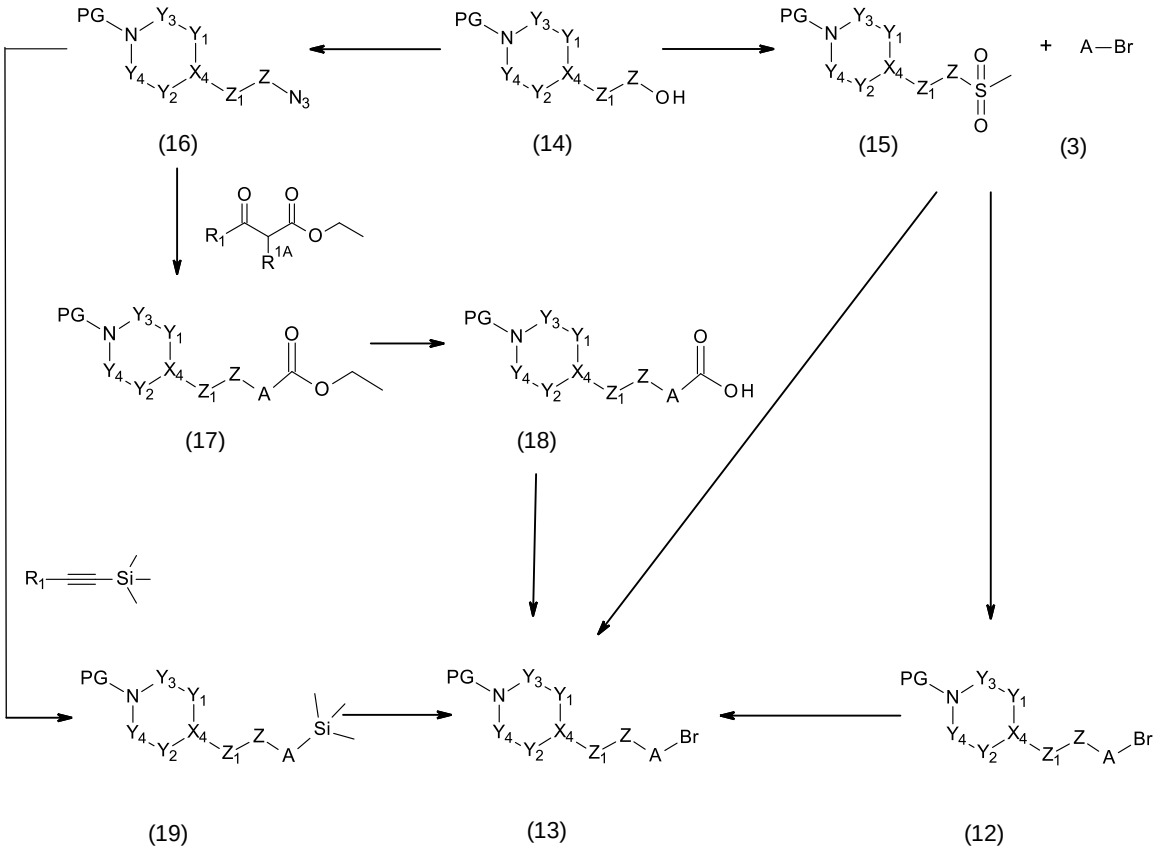
El Esquema 1 representa la preparación de los compuestos de (4) y (8) que conducen al compuesto 13 a través de diferentes vías y que se elaborará posteriormente hasta la Fórmula (I). Un experto en la técnica reconocerá que el alcohol (1) puede reaccionar con un cloruro de mesilo para producir mesilato (2) que puede reaccionar posteriormente con (3) para proporcionar (4). El tratamiento

del compuesto (4) con LDA y un agente alquilante apropiado puede producir el compuesto (8). Alternativamente, un experto en la técnica puede comenzar con el compuesto (3) que es bromuro sustituido (3) que cuando reacciona con el mesilato (2) produce directamente los compuestos de (8).

El compuesto (8) también puede sintetizarse a través de una vía alternativa como se representa en el Esquema 1. Adicionalmente, un experto en la técnica apreciará que el alcohol (1) puede reaccionar bajo condiciones de Mitsunobu para proporcionar azida (5). La azida (5) puede condensarse con un beta-cetoéster para producir éster de triazol (6) que puede someterse a saponificación para proporcionar ácido carboxílico (7). El tratamiento del ácido carboxílico (7) con bromo en presencia de una base produce los compuestos de (8).

El Esquema 1 representa además la preparación de los compuestos de (12) y (13) que se elaborarán posteriormente hasta la fórmula (I). Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de (4) y (8) pueden desprotegerse para dar (9) y (11) que cuando reaccionan con triflato (10) dan como resultado compuestos de bromuro de (12) y (13). El compuesto (12) puede alquilarse posteriormente para dar los compuestos de (13). Un experto en la técnica apreciará que los compuestos de cetona pueden sustituirse por los compuestos de triflato de (10). Alternativamente, hacer reaccionar el compuesto (9) u (11) con una cetona apropiada bajo condiciones de aminación reductora también puede producir los compuestos (12) o (13).

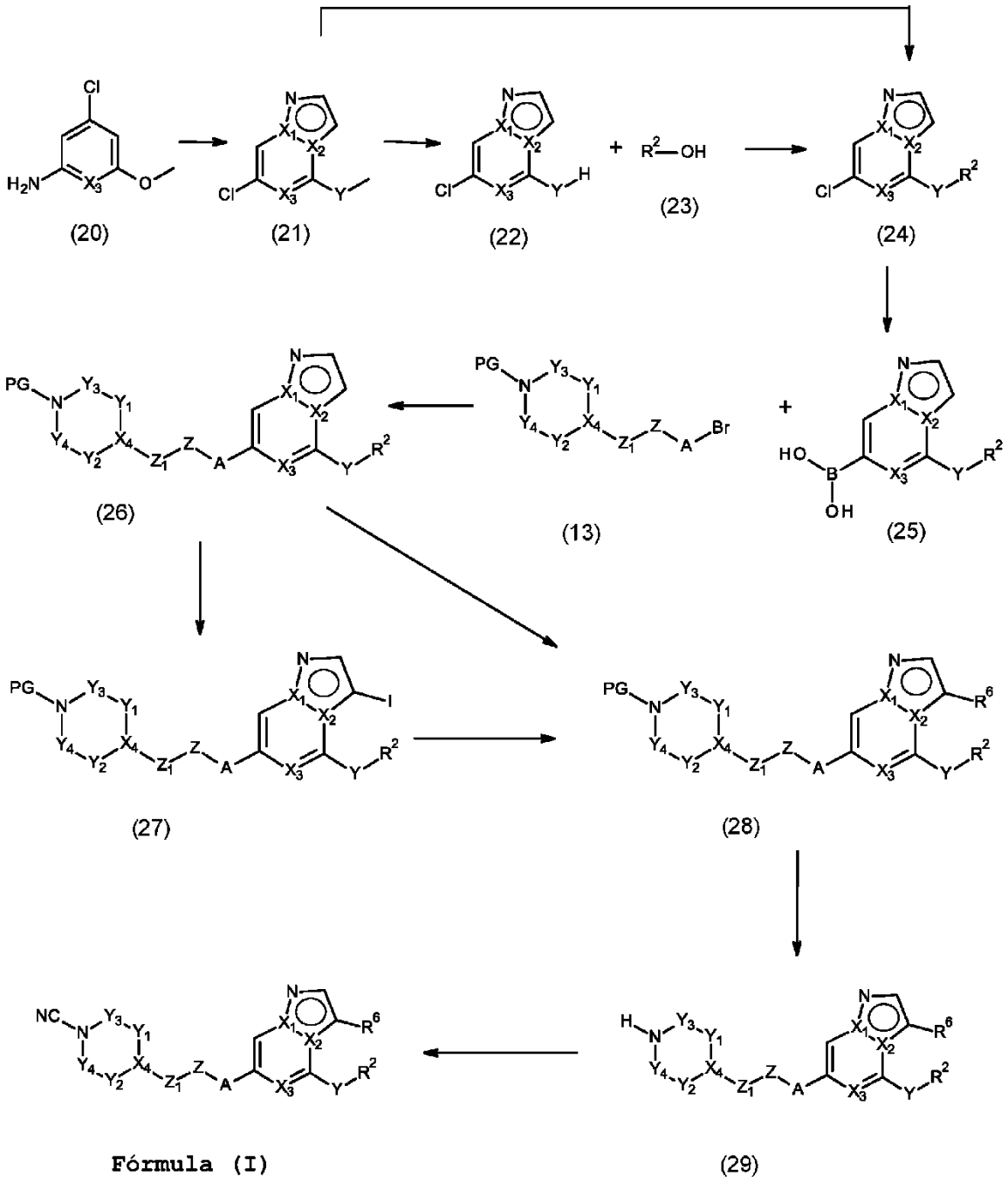
Esquema 2



El Esquema 2 representa una preparación alternativa de los compuestos de (12) y (13) que se elaborarán posteriormente hasta la fórmula (I). Un experto en la técnica reconocerá que el alcohol (14) puede reaccionar con cloruro de mesilo para producir mesilato (15) que puede reaccionar posteriormente con un compuesto (3) para proporcionar (12). Los compuestos de (12) pueden alquilarse posteriormente para proporcionar compuestos de (13). Alternativamente, el compuesto (3) que está sustituido puede hacerse reaccionar con (15) para dar directamente los compuestos de (13).

Adicionalmente, el compuesto (13) también puede sintetizarse a partir de rutas alternativas como se muestra en el Esquema 2. El alcohol (14) puede reaccionar bajo condiciones de Mitsunobu para proporcionar azida (16). La azida (16) puede condensarse con un beta-cetoéster para producir éster de triazol (17) que puede someterse a saponificación para producir ácido carboxílico (18). El tratamiento del ácido carboxílico (18) con bromo en presencia de una base produce bromuro (13). Alternativamente, la azida (16) puede hacerse reaccionar con un trimetilsililalquino apropiadamente sustituido para producir el análogo de trimetilsililo (19). La reacción de (19) con NBS en presencia de dióxido de silicio proporciona compuestos de (13).

Esquema 3



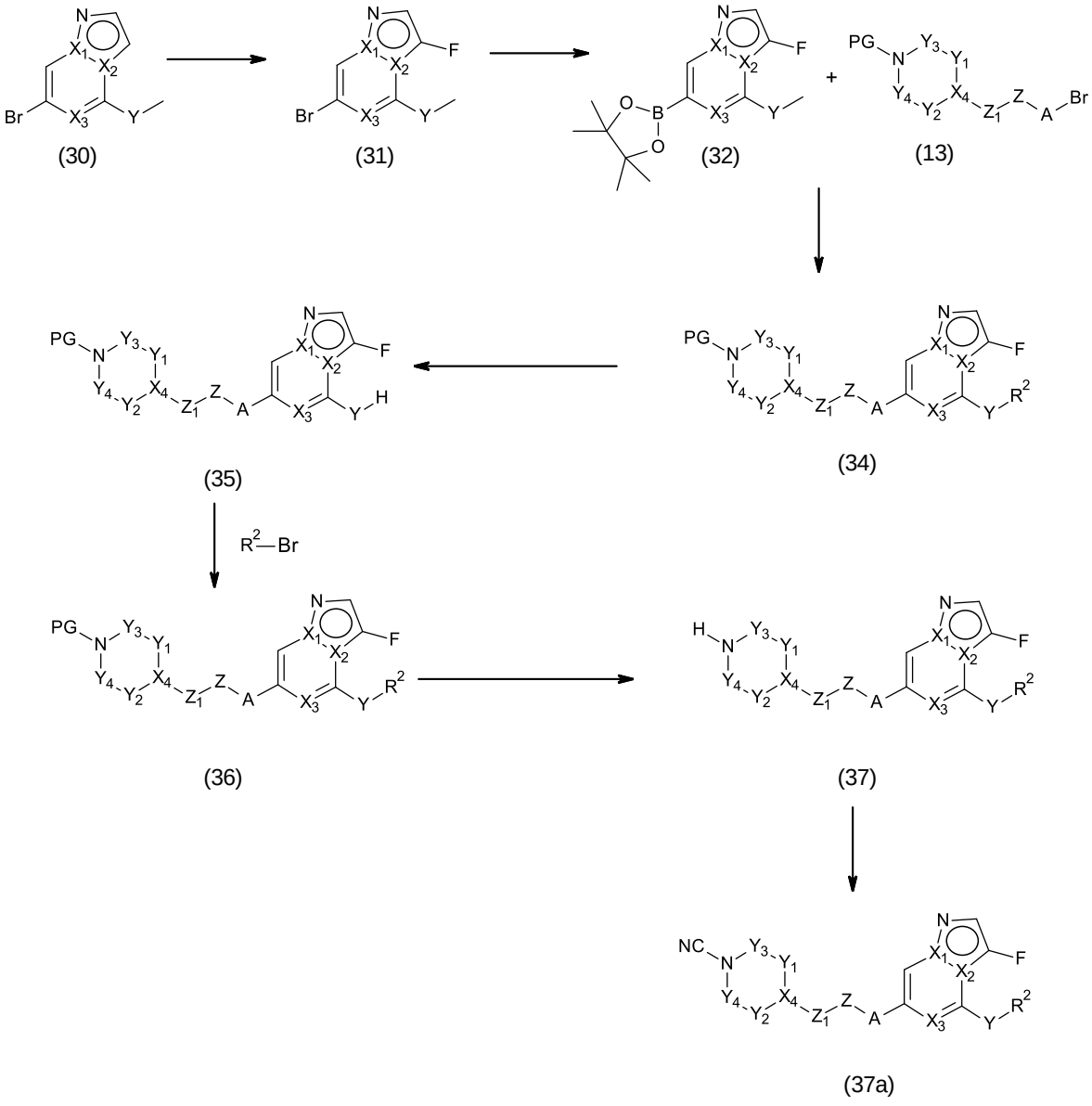
El Esquema 3 representa la preparación de compuestos de fórmula (I). La reacción de (20) con cloroacetaldehído proporciona cloruro de heteroarilo (21) que

puede desmetilarse para dar (22). El compuesto (22) puede reaccionar con alcohol (23) mediante las condiciones de Mitsunobu para proporcionar un cloruro de heteroarilo sustituido con R^2 (24). Un experto en la técnica reconocerá que cuando R^2 es metilo, no es necesario desmetilar (22) para llegar a un sustituido con R^2 (24). La conversión de cloruro de heteroarilo (24) en ácido borónico (25) se logra mediante el tratamiento de (24) con bis(pinocolato)diboro en condiciones catalizadas por paladio. El ácido borónico (25) puede hacerse reaccionar con el bromuro (13) para dar como resultado compuestos de (26) a través del acoplamiento de Suzuki. La yodación de los compuestos de (26) en presencia de NIS proporciona (27) que puede elaborarse posteriormente para proporcionar compuestos sustituidos con R^6 (28). Alternativamente, como conocerá un experto en la técnica, los compuestos de (26) pueden hacerse reaccionar con reactivos tales como NCS o NBS para proporcionar R^6 como cloro o bromo directamente sin la etapa intermedia de yodación para llegar a (28). Los compuestos de (28) se desprotegen para proporcionar compuestos de (29). La N-cianación de (29) da como resultado compuestos N-cianoamino de fórmula (I).

Alternativamente, un experto en la técnica apreciará que antes de la conversión de (24) en ácido borónico (25), los compuestos de (24) pueden yodarse primero y después hacerse reaccionar con cianuro de cobre en DMF para producir un cloruro de heteroarilo sustituido con R^6 (24). A continuación, el cloruro de heteroarilo sustituido con R^6 (24) puede convertirse en un ácido borónico sustituido con R^6 sustituido con R^6 (25) que puede hacerse reaccionar con el bromuro (13)

para proporcionar los compuestos de (28). La desprotección de (28) seguida de N-cianación da como resultado compuestos N-cianoamino de fórmula (I).

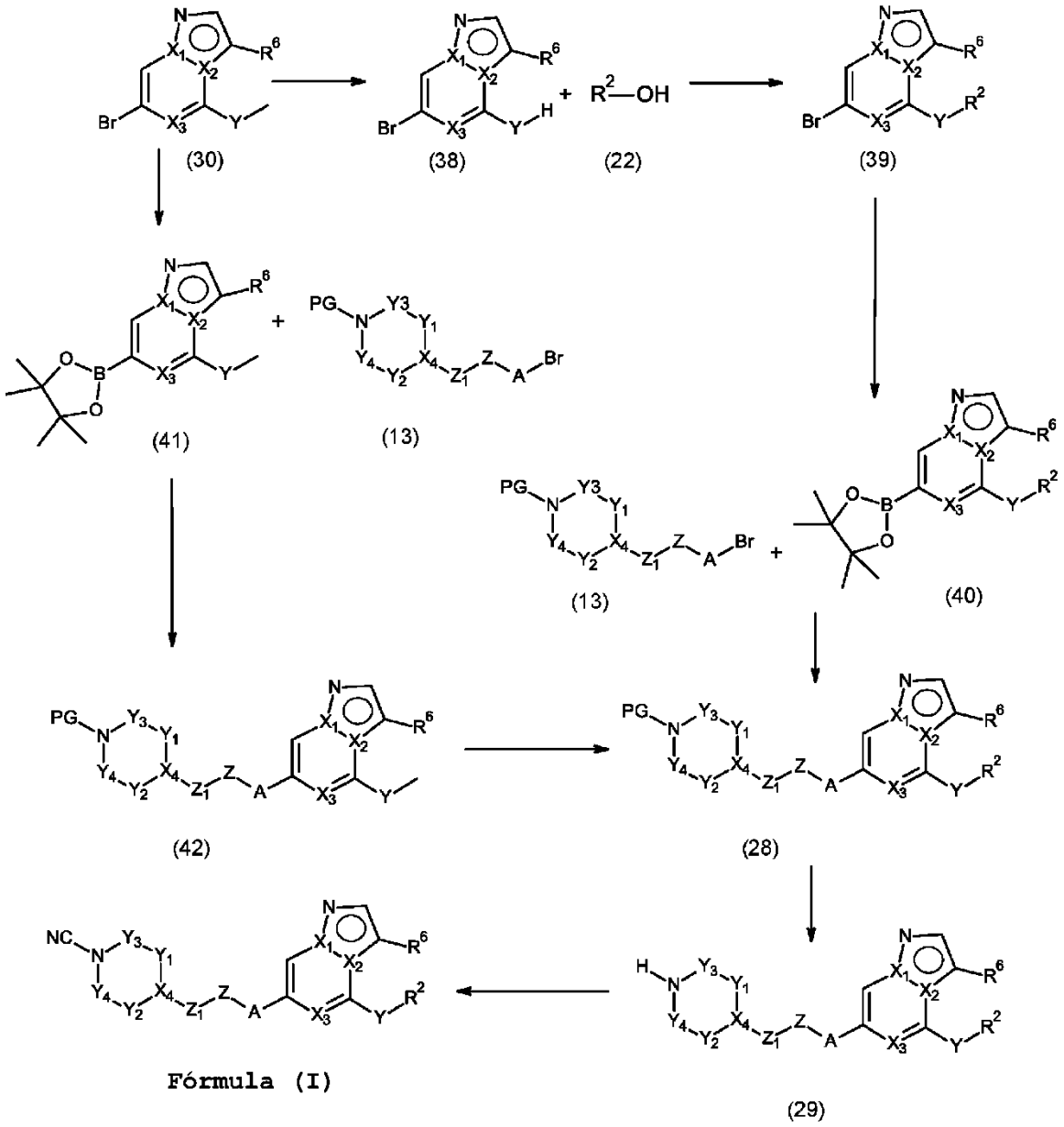
Esquema 4



El Esquema 4 representa la preparación de compuestos de (37a). La reacción de (30) en presencia de tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-1,4-diio proporciona el análogo bicíclico fluorado (31). La

reacción de (31) con bis(pinocolato)diboro en condiciones catalizadas por paladio proporciona el éster de boronato (32). La reacción de (32) con bromuro (13) en condiciones catalizadas por paladio produce (34). La desmetilación de (34) con hidróxido de sodio acuoso y dodecano-1-tiol proporciona el análogo bicíclico hidroxi (35). La alquilación de (35) con el bromuro apropiado da el compuesto (36). La desprotección de (36) seguida de N-cianación da como resultado compuestos N-cianoamino de (37a).

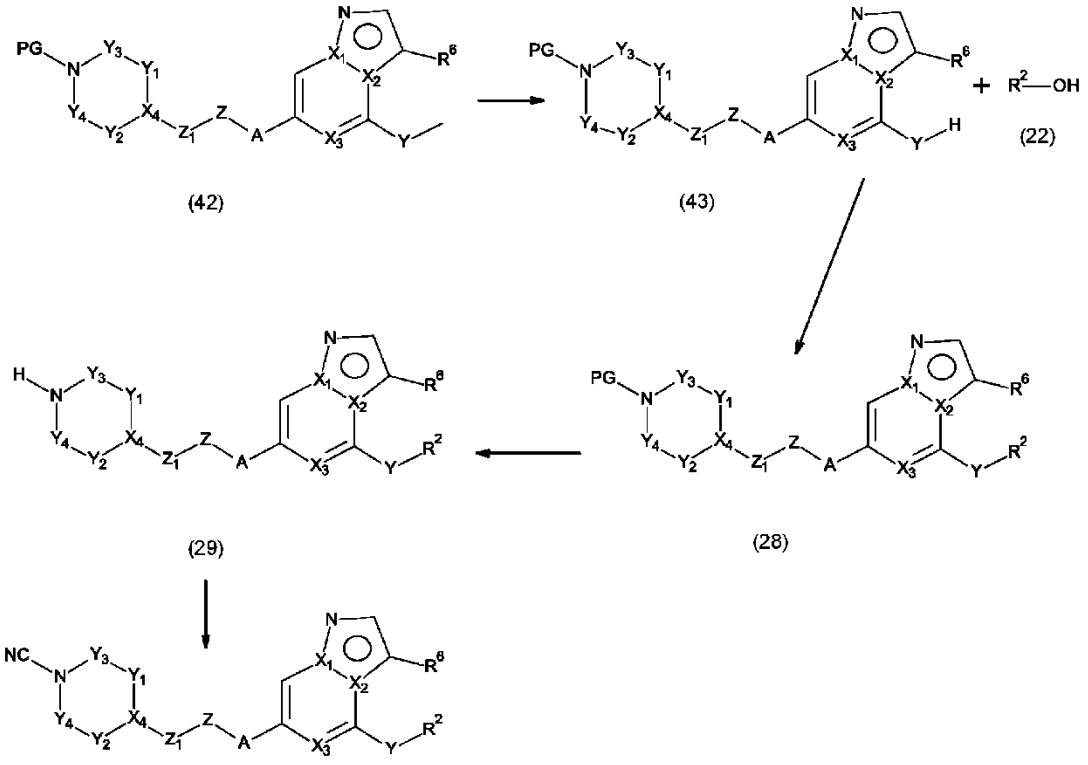
Esquema 5



El Esquema 5 representa una preparación alternativa de compuestos cianoamino de Fórmula (I). Un experto reconocerá que los compuestos de (30) pueden desmetilarse para producir (38). El (38) desmetilado puede hacerse reaccionar con alcohol (22) en condiciones de Mitsunobu para proporcionar

compuestos de bromuro sustituidos con R^2 (39). Alternativamente, el compuesto (39) puede alquilarse al sustituir R^2OH (22) con el correspondiente análogo de yodo R^2I de (22). La conversión de bromuro sustituido con R^2 (39) en éster de boronato (40) puede lograrse por tratamiento (39) con bis(pinocolato)diboro en condiciones catalizadas por paladio. El éster de boronato (40) al reaccionar con (13) da como resultado compuestos de (28) a través del acoplamiento de Suzuki. Alternativamente, un experto en la técnica reconocerá que, como se representa en el Esquema 5, los compuestos metilados de (30) pueden tratarse primero con bis(pinocolato)diboro en condiciones catalizadas por paladio para proporcionar el éster de boronato (41). El éster de boronato (41) puede hacerse reaccionar con (13) para dar compuestos de (42) a través del acoplamiento de Suzuki. Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de (42) también son compuestos de (28) donde R^2 es metilo. Por último, los compuestos de (28) pueden desprotegerse para proporcionar la amina (29). La N-cianación de la amina (28) da compuestos N-cianoamino de fórmula (I).

Esquema 6

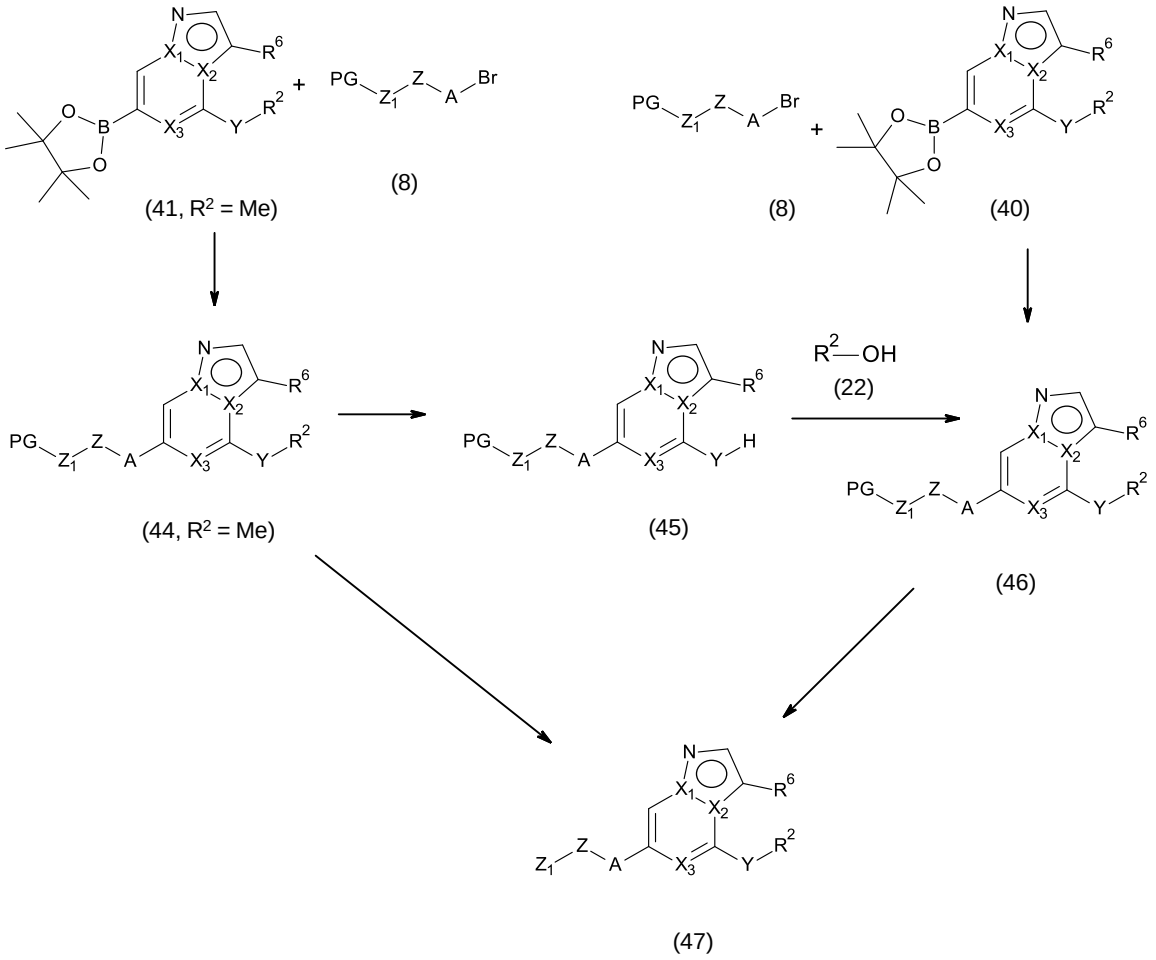


El Esquema 6 representa una preparación alternativa de compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos (42) del Esquema 5 y los compuestos (28) de los Esquemas 3 y 5

donde R^2 es metilo. Los compuestos (42) se desmetilan para proporcionar compuestos de (43) que se hacen reaccionar con alcohol (22) en condiciones de Mitsunobu para proporcionar compuestos sustituidos con R^2 (28) donde el grupo R^2 no es metilo. El sustituido con R^2 (28) puede desprotegerse para dar el compuesto (29) y después someterse a N-cianación para dar compuestos N-cianoamino de fórmula (I).

Un experto en la técnica reconocerá que reactivos alternativos también pueden dar como resultado compuestos de (28). Por ejemplo, el alcohol (22) puede convertirse en análogo triflato(R^2-OTf) de (22) que después puede hacerse reaccionar con compuestos de (43) para dar compuestos de (28). Adicionalmente, los compuestos de alcohol de (43) pueden convertirse primero en compuestos de triflato de (35) que después pueden hacerse reaccionar con análogos R^2-NH_2 de (22) para producir compuestos de (28) sustituidos con amina-R^2.

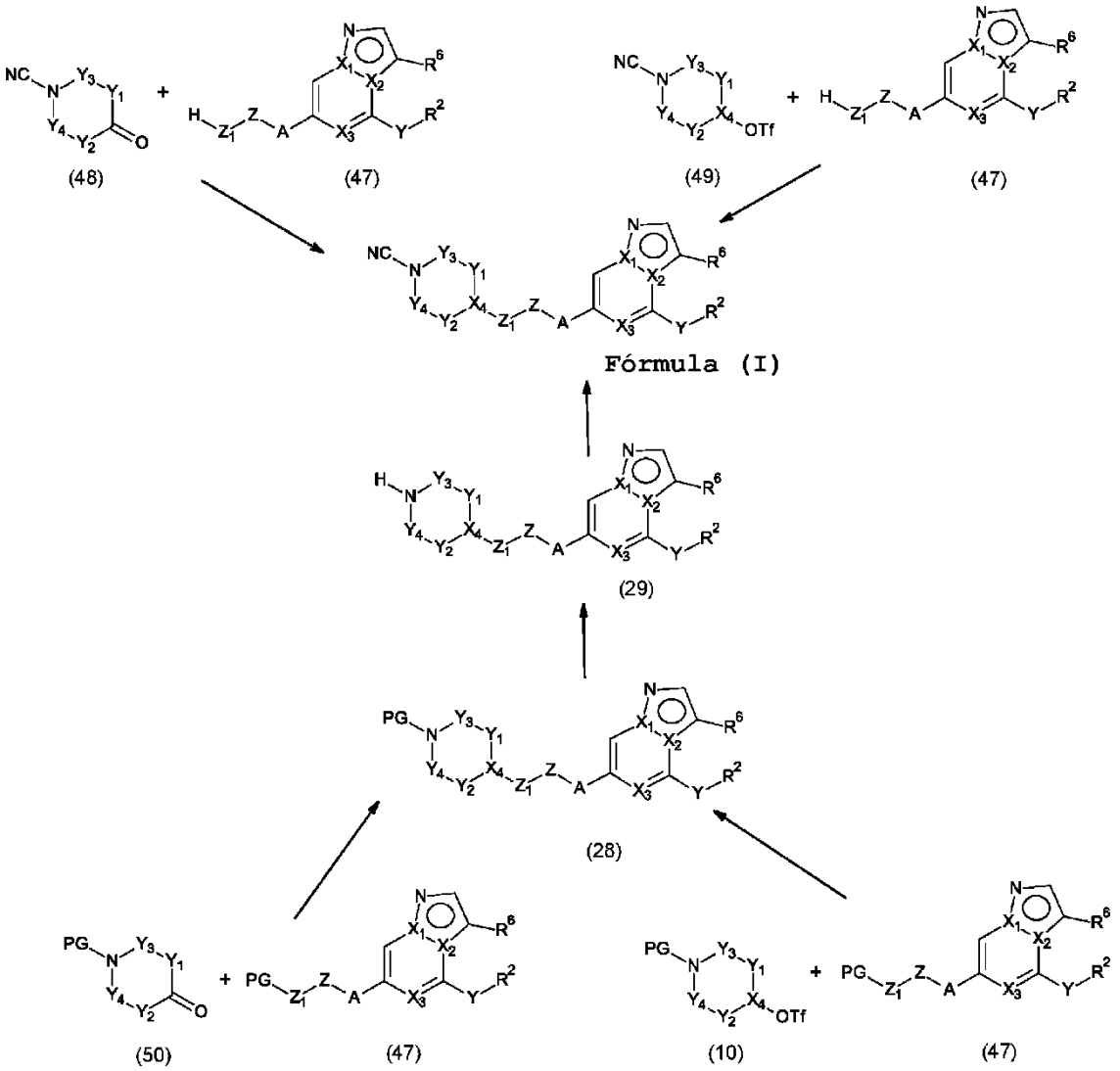
Esquema 7



El Esquema 7 representa la preparación de compuestos de (47) que se elaboran posteriormente a compuestos cianoamino de Fórmula (I) en el Esquema 8. El éster de boronato (40), preparado en el Esquema 5, puede hacerse reaccionar con (8) para dar como resultado los compuestos de (46) a través del acoplamiento de Suzuki. Alternativamente, un experto en la técnica reconocerá que el éster de boronato (41), preparado en el Esquema 5, puede hacerse reaccionar con (8) para dar los compuestos de (44) a través del acoplamiento de Suzuki. Un experto en la técnica reconocerá que el ácido borónico substituido con R^6 (25) preparado en el Esquema 3 puede sustituirse por ésteres borónicos (40) y (41) en estas reacciones. Los compuestos de (44) pueden desmetilarse para producir compuestos de (45) que cuando reaccionan con alcohol (22) en condiciones de Mitsunobu producen compuestos de (46). Por último, los compuestos de (44) o (46) pueden desprotegerse para proporcionar la amina (47).

Un experto en la técnica reconocerá que la amina (47) también puede prepararse al reemplazar los compuestos sustituidos con R^1 (8) con compuestos no sustituidos (4) para dar como resultado la amina (47) donde el grupo A no está sustituido.

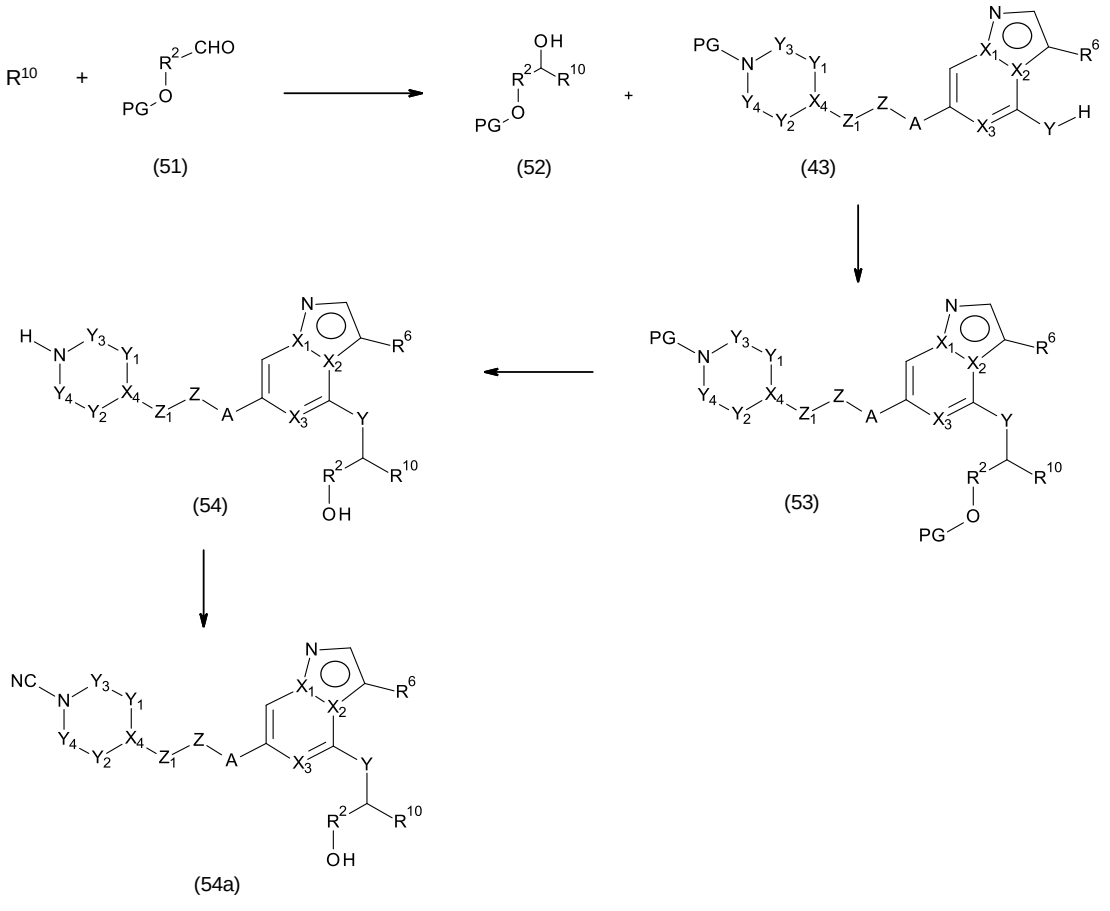
Esquema 8



El Esquema 8 representa la preparación de compuestos de Fórmula (I). La aminación reductora de los compuestos de (47), preparados en el Esquema 7, con cetona (48) produce compuestos de Fórmula (I). Alternativamente, la alquilación de (47) con triflato (49) da compuestos de Fórmula (I). Un experto en la técnica también apreciará que los compuestos de mesilato (-OM) de (49) pueden sustituir al triflato (49).

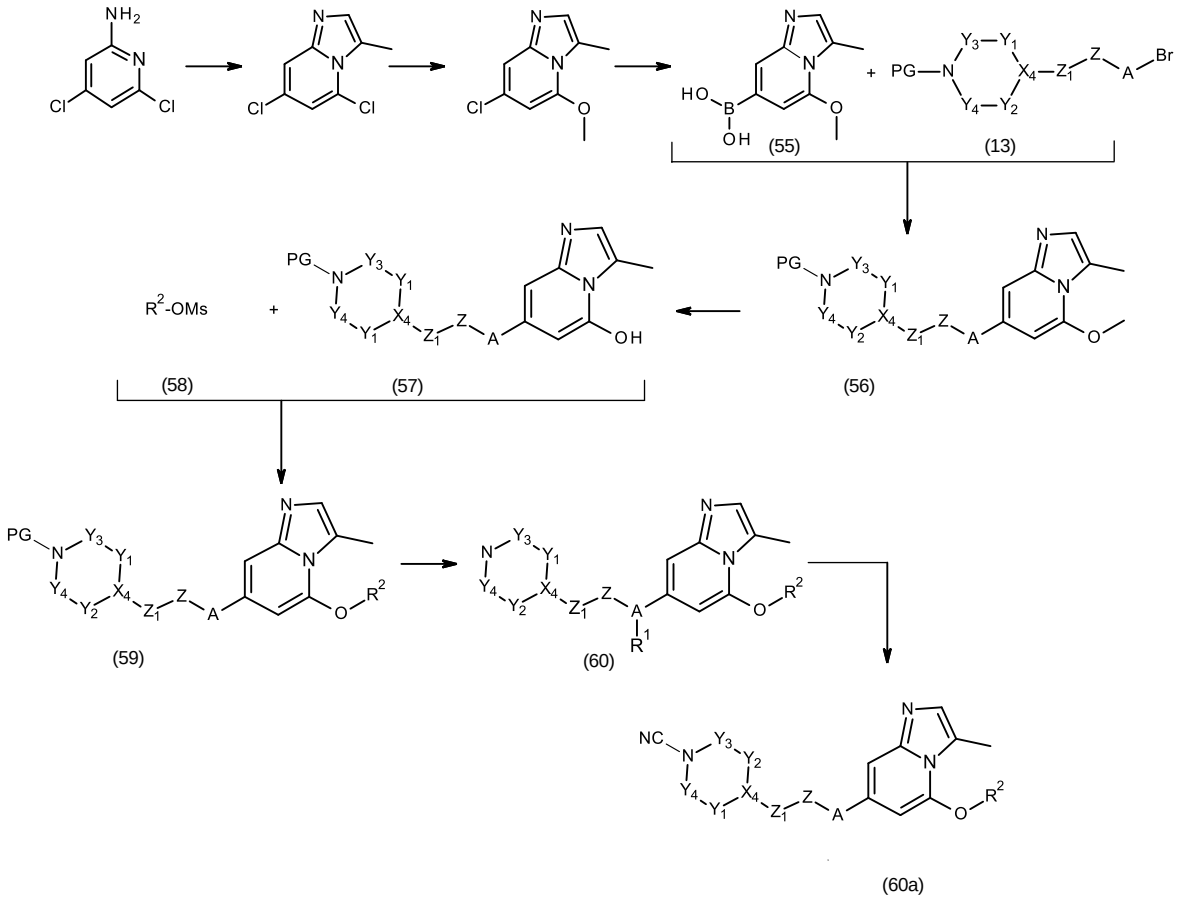
Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de cetona N-protegidos de (50) y los compuestos de triflato de (10) también pueden usarse en lugar de los compuestos N-cianoamino (48) y (49). La aminación reductora de los compuestos de (47), preparados en el Esquema 7, con cetona N-protegida (50) produce (28) N-protegido. La alquilación de compuestos de (47) con triflato N-protegido (10) también proporciona (28) N-protegido. El (28) protegido puede desprotegerse para dar compuestos de (29) que cuando reaccionan con bromuro de cianógeno dan como resultado compuestos N-cianoamino de la Fórmula (I).

Esquema 9



El Esquema 9 representa la preparación de compuestos de (54a). Los compuestos de R^{10}, donde R^{10} es un arilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con, pero no limitado a, un halógeno, pueden sufrir un intercambio de halógeno-magnesio con reactivos tales como iPrMgCl. El reactivo de Grignard resultante se hace reaccionar con el aldehído R^2 alcohol protegido con TBDMS (51) para convertir el aldehído en el alcohol (52). Pueden usarse grupos protectores distintos de TBDMS para proteger el alcohol R^2 en esta etapa. La reacción del alcohol (52) en condiciones de Mitsunobu proporciona los compuestos (53). El tratamiento de (53) en condiciones ácidas produce el compuesto doblemente desprotegido (54). La reacción de (54) con bromuro de cianógeno da como resultado compuestos N-cianoamino de (54a).

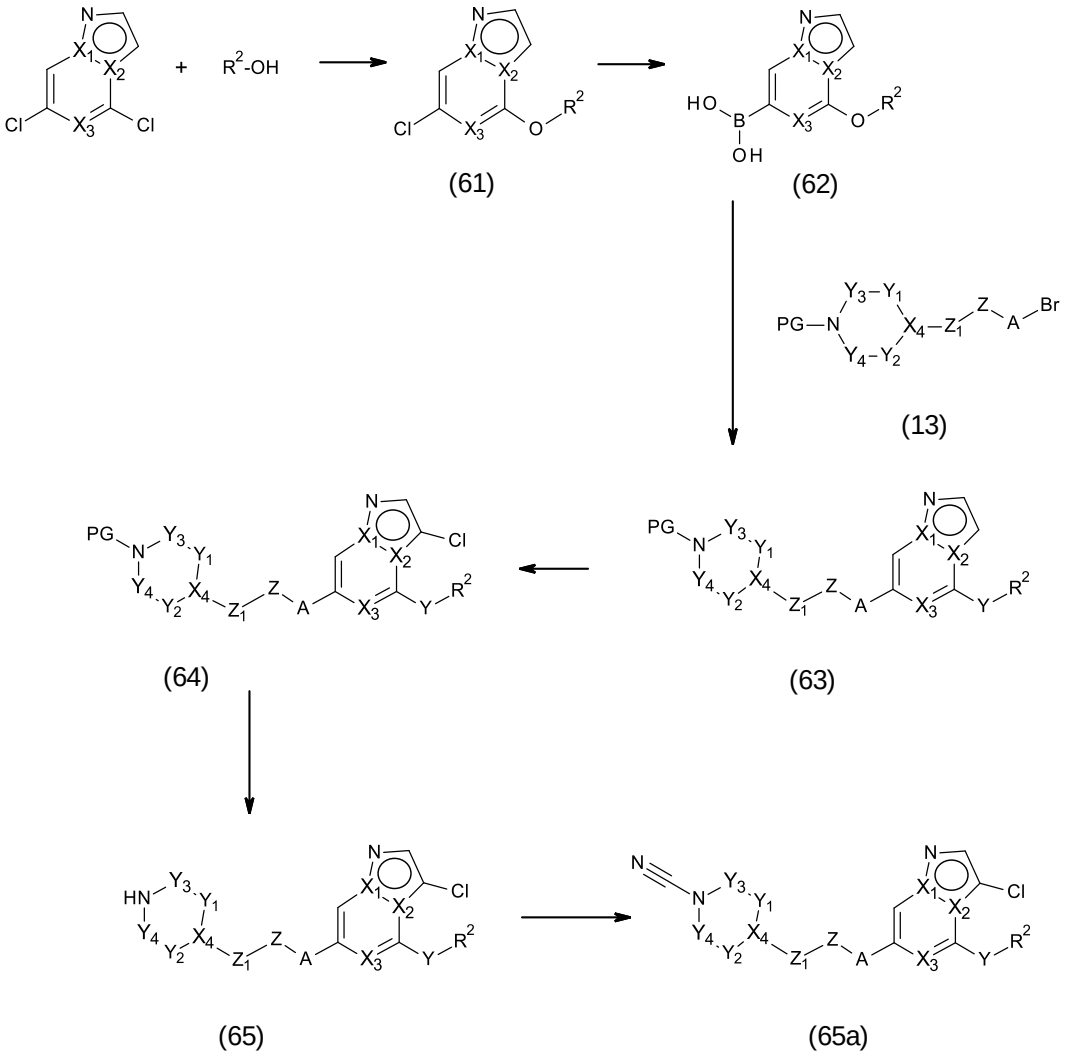
Esquema 10



El Esquema 10 representa la preparación de compuestos de (60a). Se hace reaccionar 4,6-dicloropiridin-2-amina con una solución de 2-bromo-1,1-dimetoxipropano previamente tratada con HCl ac. en EtOH para producir 5,7-dicloro-3-metilimidazo[1,2-a]piridina. El intermediario 5,7-dicloro se trata con metóxido de sodio para producir 7-cloro-5-metoxi-3-metilimidazo[1,2-a]piridina. El éster de boronato (55) se forma mediante la reacción catalizada por Pd de 7-cloro-5-metoxi-3-metilimidazo[1,2-a]piridina con bis(pinacolato)diboro. El acoplamiento de Suzuki del éster de boronato (55) con el bromuro (56) produce el compuesto (57).

La hidrólisis de (57) con NaOH da el compuesto hidroxi (58). La alquilación de (58) con mesilato (59) proporciona el compuesto (60). La desprotección de (60) produce (61) con bromuro de cianógeno para dar los compuestos N-cianoamino de (60a).

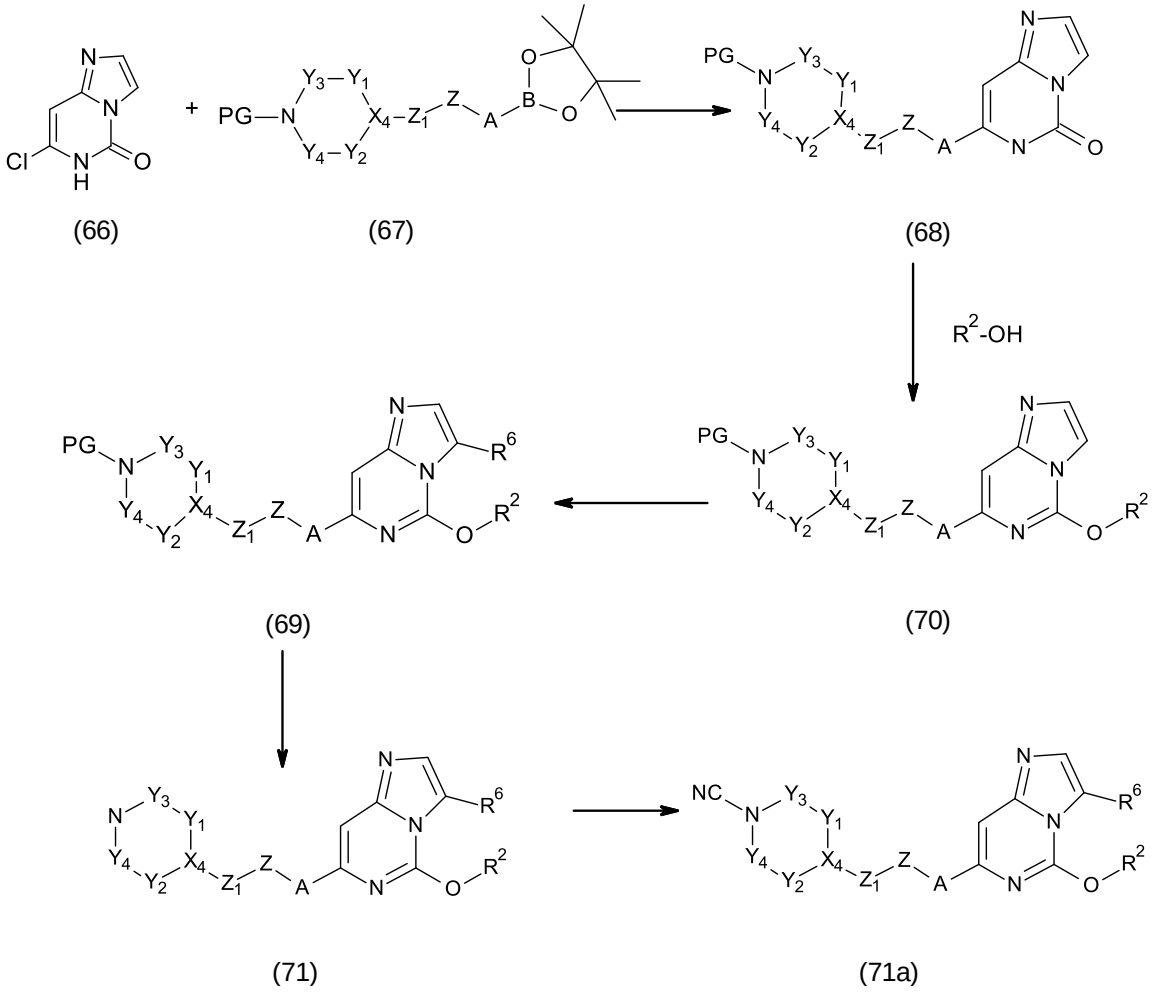
Esquema 11



El Esquema 11 representa la preparación de (65a). El tratamiento de R^2OH en presencia de una base seguido de la adición de 4,6-dicloropiridin-2-amina produce el compuesto (61). El éster de boronato (62) se forma mediante la

reacción catalizada por Pd del compuesto (61) con bis(pinacolato)diboro. El acoplamiento de Suzuki del éster de boronato (62) y el compuesto (13) proporciona el compuesto (63). La cloración de (63) con 1,3-dicloro-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona produce el compuesto (64) que después se desprotege en condiciones ácidas para dar el compuesto (65). El tratamiento posterior de (65) con bromuro de cianógeno produce los compuestos N-cianoamino de (65a).

Esquema 12



El Esquema 12 representa la preparación de (71a). El tratamiento de 7-cloro-6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona con el éster de boronato (67) en condiciones catalizadas por paladio proporciona (68). La reacción de (68) en condiciones de Mitsunobu produce (70). La halogenación de (70) en presencia de NCS produce (69). La desprotección de (69) produce (71). El tratamiento posterior de (71) con bromuro de cianógeno produce compuestos de (71a).

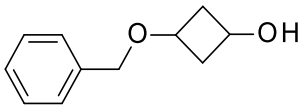
Los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden preparar de acuerdo con las siguientes preparaciones y ejemplos mediante métodos bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estas preparaciones y ejemplos son bien conocidas en la técnica y las sustituciones apropiadas de solventes y correactivos se encuentran dentro del ámbito de los expertos en la técnica. De la misma manera, los expertos en la técnica apreciarán que los intermediarios sintéticos pueden aislarse y/o purificarse mediante diversas técnicas bien conocidas, según sea necesario o deseado, y que frecuentemente, será posible usar varios intermediarios directamente en las etapas de síntesis posteriores con poca o ninguna purificación. Como una ilustración, los compuestos de las preparaciones y ejemplos pueden aislarse, por ejemplo, mediante purificación en gel de sílice, aislarse directamente mediante filtración o cristalización. Además, el experto en la técnica apreciará que, en algunas circunstancias, el orden en el que se introducen los restos no es fundamental. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de la presente invención depende del compuesto

particular que se sintetiza, el compuesto de partida y el riesgo relativo de los restos sustituidos, así como bien apreciará el químico experto. Todos los sustituyentes, a menos que se indique de cualquier otra manera, son como se definieron anteriormente, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Preparaciones y ejemplos

Preparación 1

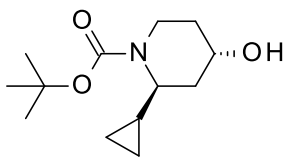
3-benciloxiciclobutanol



Una mezcla de 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (20 g, 113,5 mmol) y $NaBH_4$ (4,29 g, 113,5 mmol) en MeOH (50 ml) se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La reacción se inactiva con H_2O a 0 °C, se extrae con EtOAc (3 x 100 ml), se lava con salmuera (2 x 100 ml), se seca sobre Na_2SO_4, y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 g, 98,9 %) como un aceite amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42-7,21 (m, 5H), 4,45(s, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H),2,82-2,63(m, 2H), 1,97-1,92(m, 2H).

Preparación 2

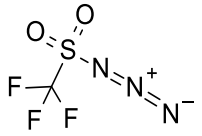
(2S,4S)-2-ciclopropil-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A clorhidrato de trans-2-ciclopropilpiperidin-4-ol (3,00 g, 16,9 mmol) en H_2O (15,00 ml) y DCM (15,00 ml) se le añade NaOH (2,03 g, 50,7 mmol) en porciones a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agita por 10 min a Ta, entonces se añade en porciones Boc_2O (4,05 g, 18,6 mmol). La reacción se agita por 2 horas a Ta. La mezcla se diluye con H_2O (100 ml) y se extrae con DCM (2 x 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4, y se filtran. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (5 g, bruto) como un sólido amarillo, que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,69 (d,1H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,18 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,54-0,45 (m, 1H), 0,42-0,26 (m, 2H), 0,22-0,12 (m, 1H).

Preparación 3

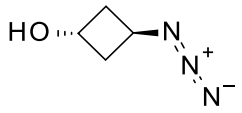
N-diazo-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida



A una solución de NaN_3 (9,22 g, 142 mmol) y sulfato de tetra(but-1-il)amonio de hidrógeno (481 mg, 1,42 mmol) en H_2O destilada (30 ml) a 0 °C se le añade lentamente una solución de $(CF_3SO_2)_2O$ (8,00 g, 28,4 mmol) en heptano (25 ml). La reacción se agita de 1-2 horas a 0 °C. Se añade heptano (25 ml) a la reacción y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con heptano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre gránulos de NaOH. La capa orgánica se decanta y la solución se usa inmediatamente en la reacción posterior.

Preparación 4

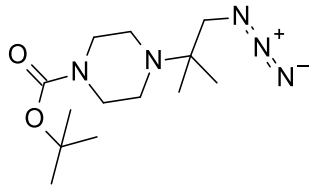
(1r,3r)-3-azidociclobutanol



Una solución de (1r,3r)-3-aminociclobutan-1-ol (1,23 g, 14,2 mmol), $NaHCO_3$ (4,05 g, 48,2 mmol) y $CuSO_4$ $5H_2O$ (1,77 g, 7,08 mmol) en MeOH (15 ml) y H_2O (15 ml) (v/v) se trata con una solución madre preparada recientemente de N-diazo-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida en heptano (4,96 g, 28,3 mmol). Se añade MeOH adicional a la reacción en incrementos de 5 ml hasta que resulte una mezcla homogénea (se añaden 20 ml en total). La reacción se agita durante la noche a Ta. Se añade EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío para proporcionar una solución verde oscuro. Rendimiento cuantitativo asumido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,05 - 2,31 (m, 4 H) 4,07 - 4,18 (m, 1 H) 4,29 (br s, 1 H) 5,14 - 5,32 (m, 1 H).

Preparación 5

4-(2-azido-1,1-dimetil-etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

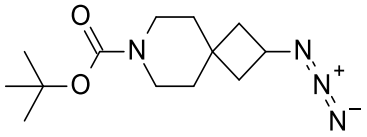


A una solución agitada de terc-butil-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazina-1-carboxilato (6,00 g, 23,22 mmol) y DBU (4,24 g, 27,87 mmol) en tolueno (100 ml) se le añade gota a gota DPPA (7,67 g, 27,89 mmol) a 0 °C bajo

N_2. La mezcla se agita durante la noche a Ta, entonces se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE;EtOAc (20:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (6 g, 91,2 %) como un aceite amarillo claro. ES/MS m/z: 284,3 $[M+H]^+$.

Preparación 6

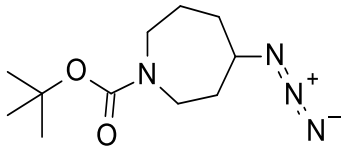
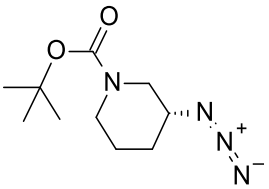
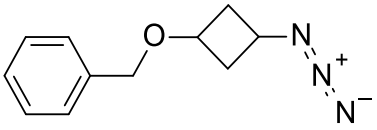
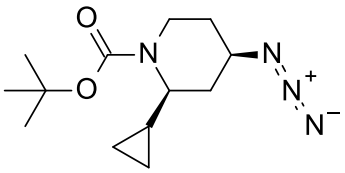
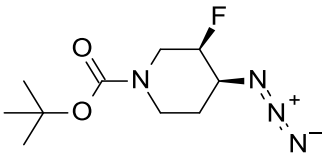
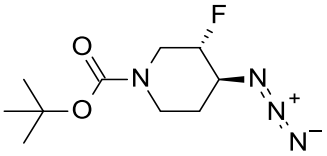
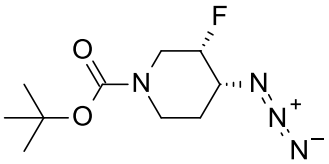
2-azido-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

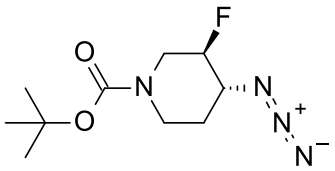
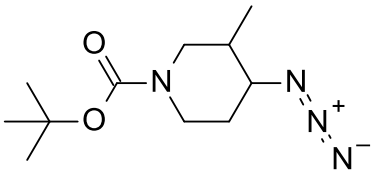
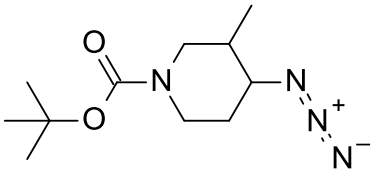


A 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 41,44 mmol) y PPh_3 (15,22 g, 58,01 mmol) en THF (150 ml) se le añade gota a gota DEAD (10,10 g, 58,01 mmol) a 0 °C bajo N_2. La reacción se agita 1 hora a 0 °C, entonces se le añade gota a gota DPPA (13,68 g, 49,72 mmol). La reacción se agita durante la noche a Ta. La reacción se concentra al vacío, entonces se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (30:1 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título (14,5 g, bruto) como un aceite incoloro que se lleva adelante sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,98 –3,84 (m, 1H), 3,39 –3,28 (m, 4H), 2,32 –2,20 (m, 2H), 1,94 –1,80 (m, 2H), 1,60 –1,52 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 2-azido-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. DIAD se puede sustituir por DEAD.

Tabla 1

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), δ
7[1]	4-azidoazepane-1-carboxilato de terc-butilo		3,67-3,61 (m, 1H), 3,52 –3,28 (m, 4H), 2,25-1,62 (m, 6H), 1,52 (s, 9H)
8[2]	(3R)-3-azidopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo		a
9	Cis-3-(azidociclo-butoxi)metilo benceno		2,44 –2,27 (m, 4H), 4,16-4,08(m, 1H), 4,28-4,21(m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,39 –7,28 (m, 5H)
10	(2S,4R)-4-azido-2-ciclopropil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		a
11[3, 4]	(3R,4S)-4-azido-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		4,89-4,82(m, 1H), 4,09-4,01(m, 1H), 3,95 –3,60 (m, 2H), 3,15 (dd, 2H), 1,90 –1,64 (m,2H), 1,40 (s, 9H)
12[4, 5]	(3S,4S)-4-azido-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		4,41 –4,36 (m, 1H), 4,06 –3,85 (m, 2H), 3,68 –3,57 (m, 1H), 3,06 –2,97 (m, 2H), 1,93 –1,83 (m, 1H), 1,40 (s, 10H)
13[6, 7]	(3S,4R)-4-azido-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		4,98 –4,76 (m, 1H), 4,12 –3,96 (m, 1H), 3,97 –3,64 (m, 2H), 3,26 –2,82 (m, 2H), 1,85 –1,63 (m, 2H), 1,39 (s, 9

14[4]	(3R,4R)-4-azido-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		4,63 –4,24 (m, 1H), 4,09 – 3,83 (m, 2H), 3,80 –3,55 (m, 1H), 3,20 –2,84 (m, 2H), 2. 06 –1,78 (m, 1H), 1,42 –1,36 (m, 10H)
15[4]	(3RS,4RS)-4-azido-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		4,02 –3,84 (m, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 3,02 –2,87 (m, 1H), 2,03 (d, 1H), 1,55 –1,37 (m, 12H), 1,06 –0,97 (m, 3H)
16[4, 8]	(3RS,4SR)-4-azido-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		3,97–3,89 (m,1H), 3,47–3,38 (m, 2H), 3,37–3,29 (m,1H), 3,28 –3,16 (m, 1H),1,90–1,79 (m, 1H), 1,67–1,55 (m, 2H), 1,43–1,33 (m, 9H), 0,87 (d, 3H)

1 Purificado por TLC preparativa, PE:EtOAc (6:1 a 4:1)

2 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (2:1).

3 Purificado por cromatografía de fase inversa; Columna C18; que eluye con 40 % a 50 % de ACN en H_2O.

4 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6).

5 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE: EA (20:1).

6 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE: EA (15:1).

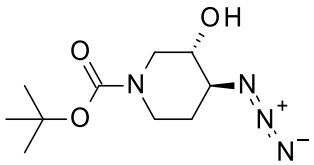
7 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6).

8 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE/EA (30:1 a 20:1).

a El material se usa sin purificación adicional.

Preparación 17

(3S,4S)-4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

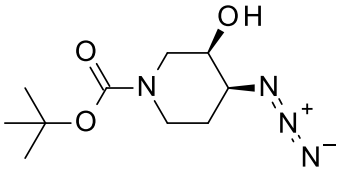
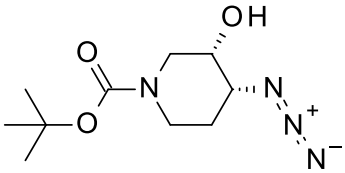
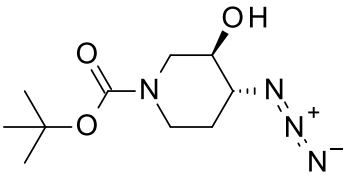


Se añade azida de imidazol-1-sulfonilo (3,75 g, 21,63 mmol) a una mezcla de (3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, 18,03 mmol),

K_2CO_3 (1,25 g, 9,02 mmol) y $CuSO_4.5H_2O$ (0,45 g, 1,80 mmol) en MeOH (25 ml) a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante la noche a Ta. La reacción se inactiva con H_2O y la mezcla se extrae con EA (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 300 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, bruto) como un aceite amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,67 (d, 1H), 3,95 –3,77 (m, 2H), 3,48 –3,35 (m, 1H), 3,33 –3,17 (m, 1H), 2,67 (d, 2H), 1,89 –1,80 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,24 –1,16 (m, 1H).

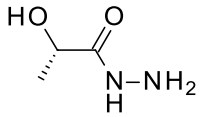
Los siguientes compuestos en la se preparan esencialmente como se describe para (3S,4S)-4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. DIAD se puede sustituir por DEAD.

Tabla 2

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6), δ
18	(3R,4S)-4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		5,50–5,13 (m, 1H), 3,75 –3,69 (m, 3H), 3,67–3,58 (m, 3H), 1,80 –1,68 (m, 1H), 1,62 –1,52 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
19	(3S,4R)-4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		5,39 (s, 1H), 4,17 –4,03 (m, 1H), 3,68 –3,62 (m, 1H), 3,38 –3,30 (m, 4H), 1,80 –1,69 (m, 1H), 1,63 –1,53 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).
20	(3R,4R)-4-azido-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		5,58 (s, 1H), 3,98 –3,86 (m, 1H), 3,85 –3,75 (m, 1H), 3,43 –3,34 (m, 1H), 3,33 –3,19 (m, 1H), 2,66–2,57 (m, 1H), 1,89 –1,76 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,28 –1,11 (m, 2H).

Preparación 21

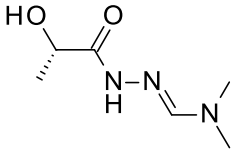
(2S)-2-hidroxipropanohidrazida



Una mezcla de lactato de etilo (3,00 g, 25,40 mmol), hidrato de hidrazina (7,63 g, 152,37 mmol, 80 % en H_2O) y EtOH (10,00 ml) se calienta durante 12 horas a 50 °C bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, bruto). El compuesto del título es llevado a la siguiente etapa sin manipulación adicional. ES/MS m/z: 105,2 $[M+H]^+$.

Preparación 22

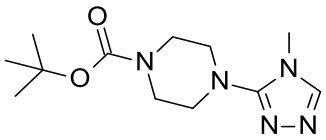
(2S)-N-[(E)-dimetilaminometilenamino]-2-hidroxi-propanamida



Una mezcla de (2S)-2-hidroxipropanohidrazida (3,0 g, bruto), (dimetoximetil)dimetilamina (6,44 g, 43,22 mmol) e i-PrOH (15 ml) se calienta a 50 °C durante 5 horas bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con DCM:MeOH (10:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 62,1 %) como un sólido blanco. ES/MS m/z: 160,2 $[M+H]^+$.

Preparación 23

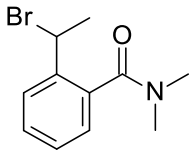
4-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperazina (500 mg, 2,99 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (0,25 mL) se le añade TEA (605 mg, 5,98 mmol). Después de agitar 15 minutos, se añade BOC_2O (783 mg, 3,59 mmol). La reacción se agita a 50 °C durante 15 minutos. Tras enfriar a Ta, el pH se ajusta a ~14 mediante la adición de NaOH 19N (ac.). La mezcla se extrae con $CHCl_3$:iPrOH 3:1. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera (asegurándose de que el pH permanezca cerca de 12), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (647 mg, 2,42 mmol). ES/MS *m/z*: 168,1 $[M+2H-BOC]^+$.

Preparación 24

2-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-benzamida

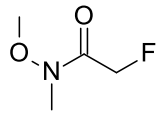


Un matraz de reacción que contiene 2-etil-N,N-dimetilbenzamida (0,81 g, 4,6 mmol), AIBN (75 mg, 0,46 mmol) y NBS (0,89 g, 5,0 mmol) se evacua y se vuelve a llenar con N_2 (3X). Se añade CCl_4 (5 ml), y la reacción se agita por 2 horas a 80 °C. Tras enfriar a Ta, la reacción se filtra, el material insoluble se lava con CCl_4 (2 x 10 ml), entonces se concentra al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite transparente (0,8 g, 70 %), que se lleva adelante sin una

purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CdCl_3$), δ 7,67 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,18 (3H), 2,91 (3H), 2,08 (3H).

Preparación 25

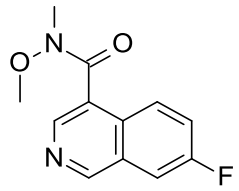
2-fluoro-N-metoxi-N-metil-acetamida



A clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,68 g, 37,70 mmol) bajo N_2 se le añade DCM (40 ml) y la solución se enfría a -10 °C. Se añade lentamente a la reacción trimetilaluminio 2 M en hexanos (2,72 g, 37,70 mmol). Una vez que se finaliza la adición, la reacción se deja calentar a Ta y se agita a RT durante 1 hora. En un matraz separado, se añade etil-2-fluoroacetato (2,00 g, 18,85 mmol) y DCM (20 ml) bajo N_2 y la mezcla de reacción se enfría a -10 °C. A continuación, la solución que se prepara a partir de trimetilaluminio y N,O-dimetilhidroxilamina se transfiere lentamente a la reacción que contiene 2-fluoroacetato de etilo, se calienta a Ta, y se agita durante 18 horas. La reacción se inactiva mediante la adición lenta de sal de Rochelle 1 M (10 ml). La mezcla se agita por 1 h, se diluye con H_2O, las capas se separan, y la capa ac. se extrae con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para dar el compuesto del título como un aceite marrón claro (1,6 g, 13 mmol). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,15 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 5,01 (d, J = 47,6 Hz, 2H).

Preparación 26

7-fluoro-N-metoxi-N-metil-isoquinolina-4-carboxamida

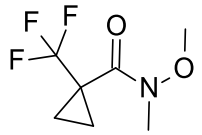
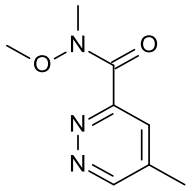
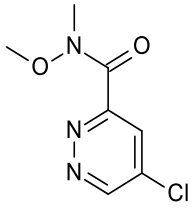
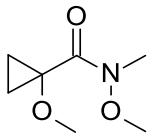
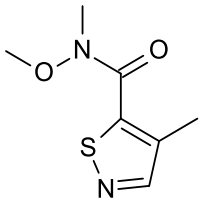
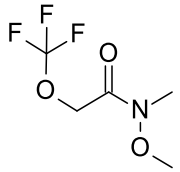
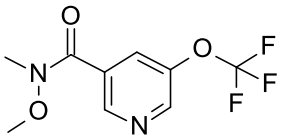


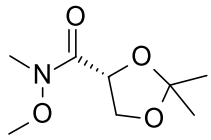
A una mezcla de ácido 7-fluoroisoquinolin-4-carboxílico (900 mg, 4,71 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (551 mg, 5,65 mmol) en DCM (5 ml) se le añade gota a gota DIEA (2,43 g, 18,8 mmol). La solución se agita por 5 min, seguido de la adición gota a gota de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano-2,4,6-trióxido (4,49 g, 14,1 mmol). La mezcla se agita por 3 horas a Ta, se diluye con H_2O y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc del 0 % al 100 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (1,03 g, 93,4 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,47 (br s, 6 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 7,65 (dd, J=8,44, 2,20 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=9,11, 5,07 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 7-fluoro-N-metoxi-N-metil-isoquinolina-4-carboxamida mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 3

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

27[1]	N-metoxi-N-metil-1-(trifluorometil) ciclopropanocarboxamida		198,1
28	N-metoxi-N,5-dimetil-piridazina-3-carboxamida		a
29	5-cloro-N-metoxi-N-metil-piridazina-3-carboxamida		b
30[2]	N,1-dimetoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida		160,2
31	N-metoxi-N,4-dimetil-isotiazol-5-carboxamida		c
32[3]	N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometoxi)acetamida		188,1
33[4]	N-metoxi-N-metil-5-(trifluorometoxi)piridina-3-carboxamida		251,1

34	(4R)-N-metoxi-N,2,2-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida		e

1 Se usa O-dimetilhidroxilamina en lugar de sal de HCl. Se usa EtOAc como solvente.

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 4:1).

3 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 1:1).

4 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 5:1).

a El material se lleva adelante a la siguiente etapa sin ser caracterizado.

b ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,43 (br s, 3 H), 3,84 (br s, 3 H), 7,78 (br s, 1 H), 9,24 (br s, 1 H).

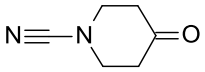
c ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,59 (br s, 3 H), 3,37 (br s, 3 H), 3,79 (br s, 3 H), 8,30 (br s, 1 H).

d Se usa 2-(trifluorometoxi)acetato de sodio.

e ^{1}H NMR (400 MHz, $CdCl_3$) δ 1,45 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 4,04 - 4,11 (m, 1 H) 4,24 - 4,33 (m, 1 H) 4,84 - 4,92 (m, 1 H).

Preparación 35

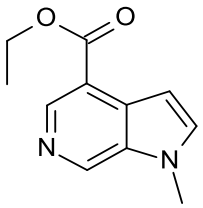
4-oxopiperidina-1-carbonitrilo



Se añadió gota a gota una solución de BrCN (256 mg, 2,42 mmol) en DCM (3,00 ml) a una mezcla agitada de 4-piperidinona (200 mg, 2,02 mmol) y $NaHCO_3$ (509 mg, 6,05 mmol) en H_2O (4,50 ml) y DCM (1,50 ml) a 0 °C. La mezcla se agita por 30 min a 0 °C, entonces se agitan a Ta durante la noche. La mezcla se inactiva con H_2O (10 ml) y se extrae con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con $NaHCO_3$ sat. (3 x 5 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (120 mg, 48 %). ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 3,54 (t, 4H), 2,47 (t, 4H).

Preparación 36

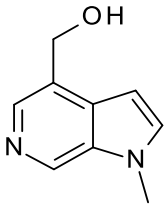
1-metilpirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxilato de etilo



Una mezcla de 4-bromo-1-metil-pirrolo[2,3-c]piridina (500 mg, 1 mmol), oxalato de dietilo (415 mg, 2,84 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (9,98 mg, 14,2 µmol), y N,N-dimetilpiridin-4-amina (347 mg, 2,84 mmol) en EtOH (327 mg, 7,11 mmol) se calienta a 170 °C por 1 hora con irradiación de microondas. La mezcla se diluye con EtOAc (10 ml) y se lava con NH_4Cl sat. ac. (10 ml). La capa ac. se extrae con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa que eluye con un gradiente de 0 % a 100 % de ACN en agua para proporcionar el compuesto del título (265 mg, 54,8 %). ES/MS *m/z*: 205,1 (MH)

Preparación 37

(1-metilpirrolo[2,3-c]piridin-4-il)metanol

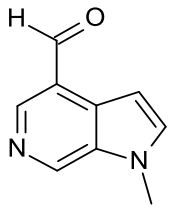


A una solución de 1-metilpirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxilato de etilo (265 mg, 1,30 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se le añade una solución de $LiAlH_4$ 1 M (73,9 mg, 1,95 mmol) en Et_2O. La reacción se agita durante 20 min, después se deja calentar a

Ta y se agita durante 1 hora. La mezcla se diluye con Et_2O y después de enfriar a 0 °C, se añade lentamente H_2O (0,1 ml). Entonces una solución ac. al 15 % de NaOH (0,07 ml), seguido de H_2O (0,2 mL), y la mezcla se calienta a Ta. Después de agitar por 15 min, se añade $MgSO_4$, y la mezcla se agita por unos 15 min adicionales. Los sólidos se eliminan por filtración y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 90,3 %). ES/MS *m/z* 163,1 $[M+H]^+$.

Preparación 38

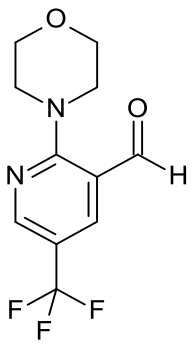
1-metilpirrolo[2,3-c]piridina-4-carbaldehído



A una solución de (1-metilpirrolo[2,3-c]piridin-4-il)metanol (190 mg, 1,17 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se le añade DMP (646 mg, 1,52 mmol) y la reacción se agita durante 1 hora. La mezcla se diluye con DCM (10 ml) y se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). Los compuestos volátiles se eliminan al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa que eluye con un gradiente de 0 % a 100 % de ACN en agua para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 37 %). ES/MS *m/z* 161,1 $[M+H]^+$.

Preparación 39

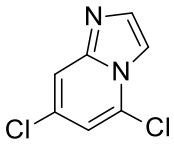
2-morfolino-5-(trifluorometil)piridina-3-carbaldehído



Se disuelven 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinaldehído (700 mg, 3,34 mmol) y morfolina (291 mg, 3,34 mmol) en EtOH (10 ml) y se tratan con TEA (338 mg, 3,34 mmol) a Ta. La reacción se calienta hasta 80 °C durante 6 horas. La reacción se enfría a Ta, se concentra al vacío y se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que eluye con un gradiente de 0 % a 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (0,7 g, 80 %). ES/MS *m/z* 261,1 $[M+H]^+$.

Preparación 40

5,7-dicloroimidazo[1,2-a]piridina

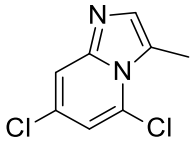


A un tanque de presión de 1 L se le añade 4,6-dicloropiridin-2-amina (100,00 g, 614 mmol), $NaHCO_3$ (154,6 g, 1840 mmol), cloroacetaldehído (180,5 g, 920 mmol, 40 % en agua) y *n*-BuOH (500 mL) a Ta bajo a N_2. La mezcla resultante se agita durante la noche a 80 °C. Tras enfriar a Ta, la mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que

eluye con un gradiente de PE:EtOAc (8:1 a 5:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (88 g, 76,7 %). ES/MS *m/z* 187,0 $[M+H]^+$.

Preparación 41

5,7-dicloro-3-metilimidazo[1,2-a]piridina

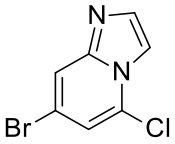


A una solución de 2-bromo-1,1-dimetoxipropano (16,84 g, 92 mmol) en EtOH (50 ml) a Ta bajo N_2 se le añade HCl 12 M (33,55 g, 920 mmol). La reacción se agita durante la noche a 80 °C. Tras enfriar a Ta, el pH de la mezcla se ajusta a aproximadamente pH 8 con $NaHCO_3$ (90,19 g, 1074 mmol). A continuación, se añade 4,6-dicloropiridin-2-amina (5,0 g, 30,68 mmol) a la reacción y la mezcla se agita durante la noche a 80 °C. Tras enfriar a Ta, la mezcla se filtra, y la torta del filtro se lava con EtOAc (3 x 100 ml). El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,5 g, 40,5 %). ES/EM m/z 201,1 [M+H]+.

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para 5,7-dicloro-3-metilimidazo[1,2-a]piridina mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de la temperatura y el tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción.

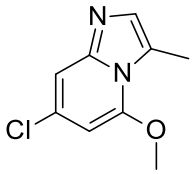
Tabla 4

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

42	7-bromo-5-cloro-imidazo[1,2-a]piridina		(^{79}Br/^{81}Br) 231,0/233,0

Preparación 43

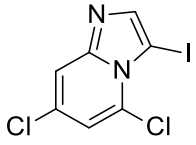
7-cloro-5-metoxi-3-metilimidazo[1,2-a]piridina



A 5,7-dicloro-3-metilimidazo[1,2-a]piridina (1,5 g, 7,46 mmol) en MeOH (20 ml) a Ta bajo N_2 se le añade NaOMe (4,03 g, 74,61 mmol). La reacción se agita a 80 °C por 1 hora, entonces se concentra al vacío. El residuo se diluye con H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 30 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,35 g, 92,0 %). ES/MS *m/z* 197,1 $[M+H]^+$.

Preparación 44

5,7-Dicloro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina

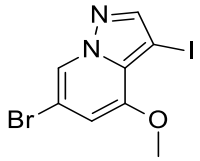


A 5,7-dicloroimidazo[1,2-a]piridina (5,00 g, 26,73 mmol) en DCM (50,00 ml) se le añade NIS (12,03 g, 53,47 mmol) en porciones a Ta bajo N_2. La reacción se

agita por 2 horas, entonces se detiene con H_2O (100 ml). La mezcla se extrae con DCM (3 x 50 ml), las capas orgánicas se lavan con salmuera (3 x 50 ml), y se secan sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo oscuro (12,0 g, bruto). ES/MS *m/z* 312,9 $[M+H]^+$.

Preparación 45

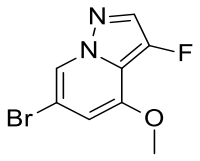
6-bromo-3-yodo-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina



Se disuelven 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (0,41 g, 1,81 mmol) y NIS (609 mg, 2,71 mmol) en ACN (8 ml) y se agita a Ta durante 1 hora. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con un gradiente lineal de 0 % al 100 % de EtOAc en heptano. Las fracciones que contienen el compuesto del título se concentran al vacío y se combinan con el sólido filtrado para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 94,1 %). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 352,6/354,6 $[M+H]^+$.

Preparación 46

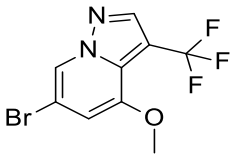
6-bromo-3-fluoro-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina



Una solución de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (5 g, 22,02 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (7,04 g, 22,021 mmol) en ACN (50 ml) se agita durante la noche a Ta bajo N_2. La mezcla se diluye con H_2O (50 ml), entonces se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4, y se filtran. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; fase móvil, 30 % a 40 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA), durante un período de 10 min para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 15,01 %) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,77 (d, 1H),3,97(s, 3H).

Preparación 47

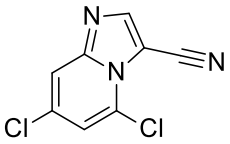
6-bromo-4-metoxi-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 6-bromo-3-yodo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (0,6 g, 1,7 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,5 g, 2,6 mmol), y CuI (0,4 g, 2,1 mmol) en DMF (6 ml) se calienta por 6 horas a 80 °C. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase normal que eluye con un gradiente lineal de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (0,125 g, 20 %) como un sólido blanco. ES/MS *m/z* 249,9 $[M+H]^+$.

Preparación 48

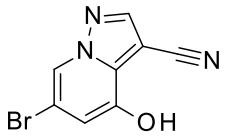
5,7-dicloroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo



A 5,7-dicloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (11,00 g, 35,15 mmol) en DMF (50,00 ml) se le añade en porciones CuCN (6,30 g, 70,31 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante 2 horas a 100 °C. Tras enfriar a Ta, se añade gota a gota NH_4OH (100 ml) durante 5 minutos. La mezcla se diluye con H_2O (300 ml), se agita por 2 horas, entonces se extrae con DCM (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (3 x 300 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (5:1 a 1:2), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,5 g, 47,0 %). ES/MS *m/z* ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 211,9/213,9 $[M+H]^+$.

Preparación 49

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

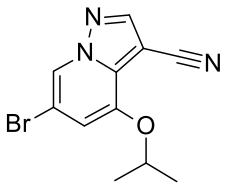


Una solución agitada de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (5,60 g, 22,22 mmol) y NDM (5,39 g, 26,66 mmol) en DMA (20,0 ml) se trató con NaOH (5,33 g, 66,65 mmol, 50 % en H_2O) a Ta bajo N_2, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C bajo N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (200 ml), se acidificó a pH 4-5

con HCl conc., y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (3:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,6 g, 90,7 %) ES/MS *m/z* 235,9/237,9 $[M-H]^-$.

Preparación 50

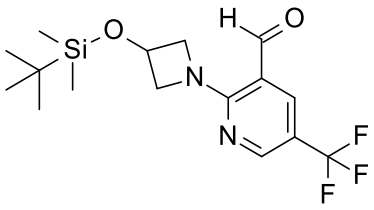
6-bromo-4-isopropoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo



Una mezcla de 6-bromo-4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (200 mg, 0,84 mmol) y Cs_2CO_3 (410,63 mg, 1,26 mmol) en DMF (2 ml) se trata con 2-yodopropano (0,1 ml, 1 mmol) y se agita durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice, que eluye con un gradiente de hexanos:EtOAc (0-100 %) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (174,2 mg, 0,62 mmol, 74,02 %). ES/MS *m/z* 282,00 $[M+H]^+$.

Preparación 51

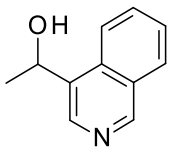
2-[3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxiazetidin-1-il]-5-(trifluorometil)piridina-3-carbaldehído



Se disuelven 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinaldehído (575 mg, 2,74 mmol) y 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)azetidina (566 mg, 3,02 mmol) en EtOH (8 ml) y se tratan con NEt_3 (305 mg, 3,02 mmol) a Ta. La reacción se calienta por 4 horas a 80 °C. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano para obtener el compuesto del título (0,73 g, 2,03 mmol, 74 %) como un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,90 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 0,91(s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Preparación 52

1-(4-isoquinolil)etanol

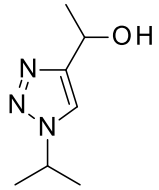
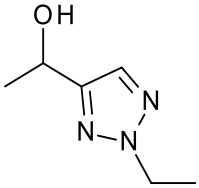
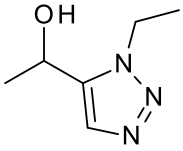
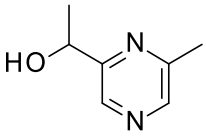
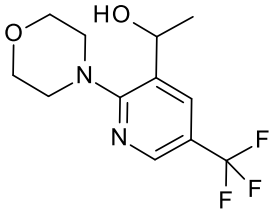


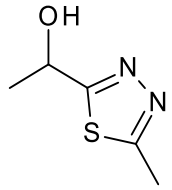
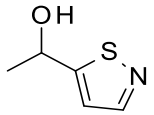
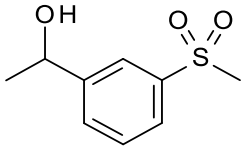
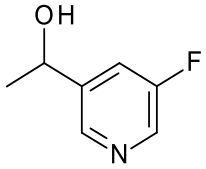
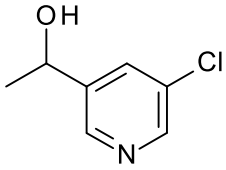
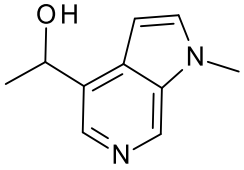
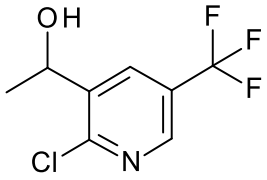
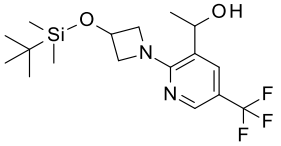
A una solución de isoquinolina-4-carbaldehído (500 mg, 3,18 mmol) en THF anhidro (7 ml) a 0 °C se le añade bromuro de metilmagnesio 3 M (455 mg, 3,82 mmol). La reacción se agita a 0 °C por 20 minutos, se deja calentar a Ta, entonces se agita por 2 horas a Ta. La reacción se inactiva con NH_4Cl sat. se extrae con EtOAc (3 x 30 ml), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con 0 % a 100 % en heptano para dar el compuesto del título (540 mg, 98,0 %) RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,73 (d, J=6,48 Hz, 3H), 2,72 (br s, 1H), 5,59 (q, J=6,48 Hz,

1H), 7,63 (ddd, J=8,10, 7,00, 1,04 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J=8,47, 6,94, 1,34 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,07 Hz, 1H), 8,18 – 8,22 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 1-(4-isoquinolil)etanol mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de la temperatura y los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 5

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
53	1-(1-isopropiltriazol-4-il)etanol		a
54	1-(2-etiltriazol-4-il)etanol		b
55	1-(3-etiltriazol-4-il)etanol		c
56	1-(6-metilpirazin-2-il)etanol		d
57	1-[2-morfolino-5-(trifluorometil)-3-piridil]etanol		e

58	1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanol		f
59	1-isotiazol-5-iletanol		g
60	1-(3-metilsulfonilfenil)etanol		h
61	1-(5-fluoro-3-piridil)etanol		i
62	1-(5-cloro-3-piridil)etanol		158,2
63	1-(1-metilpirrolo[2,3-c]piridin-4-il)etanol		177,1
64	1-[2-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]etanol		j
65	1-[2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiazetidin-1-il]-5-(trifluorometil)-3-piridil]etanol		k

a ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55 -1,67 (m, 9H), 2,80 (br s, 1 H), 4,14 (q, J=6,77 Hz, 1H), 4,84 (dt, J=12,96, 6,36 Hz, 1H), 5,11 (q, J=5,91 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H).

b ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 1,35 - 1,46 (m, 6H), 4,37 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 7,61 (br s, 1H).

c ^{1}H NMR (300 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 7,58 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,50 – 4,32 (m, 2H), 1,56 – 1,38 (m, 6H).

d ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,91 - 5,02 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,56 (br d, J=6,36 Hz, 3H).

e ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (br d, J=6,11 Hz, 3H), 3,24 (br s, 4H), 3,48 (br s, 1H), 3,87 (br s, 4H), 5,08 - 5,19 (m, 1H), 7,92 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H).

f ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,66 (br d, J=6,11 Hz, 3 H), 2,73 - 2,80 (m, 3 H), 2,97 - 3,27 (m, 1 H), 5,21 - 5,35 (m, 1 H).

g 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41–8,29(m, 1H), 7,13–7,03 (m, 1H), 5,34–5,21(m, 1H), 1,62 (t,3H).

h ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55 (d, J =6,7 Hz, 3H), 3,08 (s, 3 H), 4,96 - 5,07 (m, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,68 (br t, J=6,8 Hz, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H).

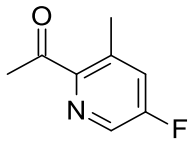
i ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (t, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,62-7,39 (m, 1H), 4,99 (q, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,53 (d, 3H).

j ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).

k ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Preparación 66

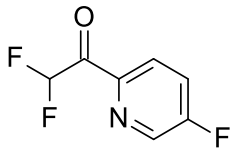
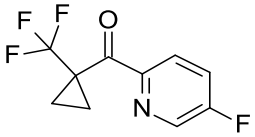
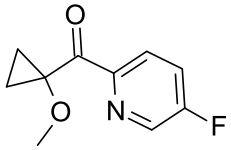
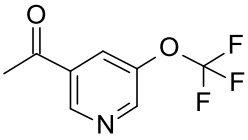
1-(5-fluoro-3-metil-2-piridil)etanona



A 2-bromo-5-fluoro-3-metilpiridina (3 g, 15,8 mmol) en tolueno (50 ml) se le añade gota a gota i-PrMgCl (12 ml, 23,7 mmol, 2 M en THF) a Ta bajo N_2. Después de agitar 3 horas a Ta, se añade HCl de N-metoxi-N-metilacetamida (2,4 g, 23,7 mmol). La reacción se agita 2 horas, entonces se inactiva con H_2O (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío para dar el compuesto del título (2 g, 83 %). ES/MS *m/z* 154,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para la 1-(5-fluoro-3-metil-2-piridil)etanona mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de la temperatura y los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 6

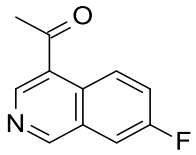
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
67	2,2-difluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etanona		174,0 [M-H]
68	(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil) ciclopropil]metanona		233,8
69[1]	(5-fluoro-2-piridil)-(1-metoxiciclopropil)metadona		196,1
70[2]	1-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanona		205,9

1 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EA (12:1 a 10:1).

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EA (20:1 a 4:1).

Preparación 71

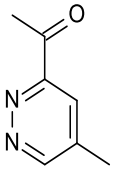
1-(7-fluoro-4-isoquinolil)etanona

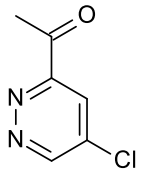
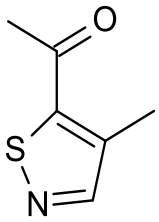


A una solución de 7-fluoro-N-metoxi-N-metilisoquinolina-4-carboxamida (500 mg, 2,13 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añade gota a gota una solución de MeMgBr 3 M en Et_2O (255 mg, 2,13 mmol, 0,71 ml). La reacción se agita a 0 °C durante 20 min, después se deja calentar a Ta y se agita durante 2 horas adicionales. La reacción se inactiva con Una solución de NH_4Cl sat. ac. Las capas se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con un gradiente de MeOH de 0 % a 10 % en DCM para dar el compuesto del título (389 mg, 96,3 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,81 (s, 3 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 8,99 (dd, J=9,11, 5,32 Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 1-(7-fluoro-4-isoquinolil)etanona mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de la temperatura y los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 7

Preparación Núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
72[1]	1-(5-metilpiridazin-3-il)etanona		a

73	1-(5-cloropiridazin-3-il)etenona		b
74[1]	1-(4-metilisotiazol-5-il)etanona		c

1 Purificado por cromatografía ultrarrápida que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano.

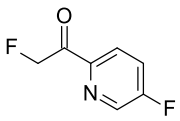
a ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 2,42 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 7,96 (br s, 1H), 9,31 (br s, 1H).

b ^{1}H NMR (300 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 9,63 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 2,79 (br s, 3H).

c RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54 (br s, 3H), 2,60 (br s, 3H), 8,35 (br s, 1H).

Preparación 75

2-fluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etanona

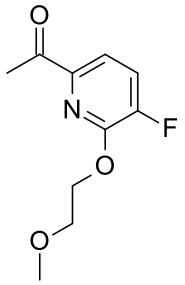


Una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (1,1 g, 6,3 mmol) en tolueno (6 ml) se enfría a -78 °C bajo N_2, entonces una solución de n-BuLi (0,44 g, 2,8 ml, 6,9 mmol, 2,5 M en hexanos) se añade lentamente. La mezcla de reacción se agita entonces a -78 °C por 30 min. Se añade a la reacción 2-fluoro-N-metoxi-N-metilacetamida (0,83 g, 6,9 mmol) en tolueno (2,0 ml). Después de agitar a -78 °C por 30 min, el baño de enfriamiento se elimina, y la reacción se inactiva con NH_4Cl sat. ac. y se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra al vacío para obtener el compuesto del

título (0,9 g, 90 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77 (d, J = 47,6 Hz, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 1 H) 8,39 - 8,44 (m, 1 H)

Preparación 76

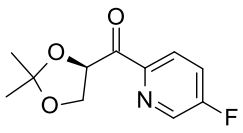
1-[5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etanona



A 6-bromo-3-fluoro-2-(2-metoxietoxi)piridina (1,7 g, 6,80 mmol) en THF (50 ml, 617,2 mmol) se le añade gota a gota n-BuLi (2,72 ml, 6,80 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C bajo N_2. La reacción se agita por 0,5 horas a -78 °C. A continuación, se añade N-metoxi-N-metilacetamida (2,10 g, 20,39 mmol) y la agitación continúa por 1 h adicional a -78 °C. La reacción se inactiva mediante la adición de H_2O (50 ml) a -78 °C. Tras calentar a ta, la reacción se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera (3 x 50 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se usa en una etapa posterior directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 213,9 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para 1-[5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etanona mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de la temperatura y el tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción.

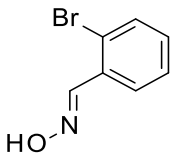
Tabla 8

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
77	[(4R)-2,2-dimetil-[1,3-dioxolan-4-il]-(5-fluoro-2-piridil)metanona		a

a ^{1}H NMR (400 MHz, $CdCl_3$) δ 1,43 (s, 3H) 1,47 (s, 3H) 3,92 (dd, *J*=8,56, 6,48 Hz, 1 H) 4,50 - 4,59 (m, 1H) 5,61 - 5,68 (m, 1H) 7,45 - 7,54 (m, 1H) 8,08 - 8,15 (m, 1H) 8,39 - 8,44 (m, 1H).

Preparación 78

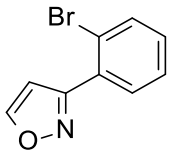
(1E)-2-bromobenzaldehído oxima



Una mezcla de 2-bromobenzaldehído (10 g, 54,05 mmol) y $NH_2OH.HCl$ (4,1 g, 59,45 mmol) en EtOH (100 ml) se agita por 2 horas a 80 °C bajo N_2. La reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (100 ml) y se lava con H_2O (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (12 g) que se lleva adelante sin una purificación adicional. ES/MS *m/z* (^{79}Br/^{81}Br) 200/202 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 –7,38 (m, 1H), 7,34 (td, 1H).

Preparación 79

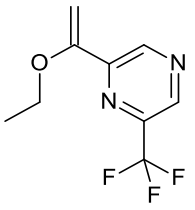
3-(2-bromofenil)isoxazol



A una solución agitada de (E)-N-[(2-bromofenil)metiliden]hidroxilamina (5 g, 25,00 mmol) y NCS (4,33 g, 32,49 mmol) en CCl_4 (50 ml) se le añade gota a gota carburo de calcio (11,19 g, 175,00 mmol) y H_2O (6,30 g, 349,93 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante la noche. La suspensión se filtra, la torta del filtro se lava con DCM (3 x 30 mL). El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (12:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,5 g, 62,50 %). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 224/226 $[M+H]^+$.

Preparación 80

2-(1-etoxivinil)-6-(trifluorometil)pirazina

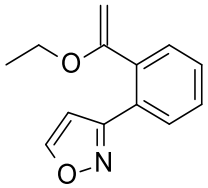


A una solución agitada de 2-cloro-6-(trifluorometil)pirazina (2000 mg, 10,957 mmol) y tributil(1-etoxietenil)estannano (4748,68 mg, 13,148 mmol) en dioxano (25 ml) se le añade $Pd(PPh_3)_4$ (1266,16 mg, 1,096 mmol) a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se agita por 4 horas a 80 °C. La mezcla se deja enfriar a Ta y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (8:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título

como un aceite amarillo (1,8 g, 75,29 %). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 9,18 – 9,16 (m, 2H), 5,47 – 5,41 (m, 1H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,03 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para 2-(1-etoxivinil)-6-(trifluorometil)pirazina mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción.

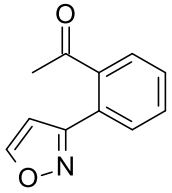
Tabla 9

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
81[1]	3-[2-(1-etoxivinil)fenil]isoxazol		216,1

1 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (20:1 a 5:1).

Preparación 82

1-(2-isoxazol-3-ilfenil)etanona

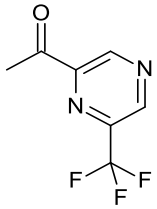


A 3-[2-(1-etoxietenil)fenil]-1,2-oxazol (2,20 g, 10,22 mmol) en MeOH (20 ml) se le añade HCl 4 M en MeOH (20 ml) a Ta. La reacción se agita por 1 hora bajo N_2. La reacción se inactiva con H_2O a (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en

columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (3:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,6 g, 83,6 %). ES/MS *m/z* 188,1 $[M+H]^+$.

Preparación 83

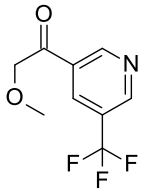
1-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]etanona



Se agita una mezcla de 2-(1-etoxietenil)-6-(trifluorometil)pirazina (1,20 g, 5,50 mmol) y HCl 12 M (2,29 ml, 27,50 mmol) en THF (20 ml) por 2 horas a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título que se lleva adelante sin una purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 9,45 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).

Preparación 84

2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etanona

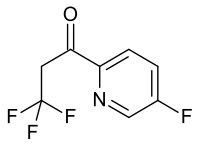
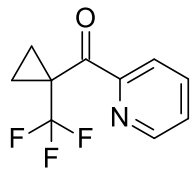
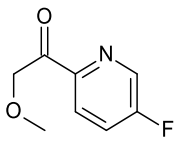


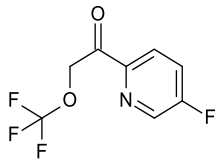
Una solución de *i*-PrMgCl (3,3 mL, 6,61 mmol) se le añade gota a gota bajo N_2 a 0 °C a una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 4,42 mmol) en THF seco (40 ml). La solución se agita durante 1 hora bajo N_2 a 50 °C. A la solución anterior se le añade N-2-dimetoxi-N-metilacetamida (1,18 g, 8,86 mmol) en THF seco (1 ml)

bajo N_2 a Ta. La solución se agita durante 2 horas bajo N_2 a Ta El residuo se acidifica a pH 6 con HCl acuoso conc. La mezcla se diluye con H_2O (50 ml), el pH se ajusta a 11 con Na_2CO_3 sólido, y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavan con salmuera (3 x 50 ml), y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El producto bruto (5,00 g) se usa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,38 – 9,30 (d, 1H), 9,14 – 9,05 (m, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,55 – 3,53 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etenona mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 10

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
85	3,3,3-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)propan-1-ona		a
86[1]	2-piridil-[1-(trifluorometil)ciclopropil] metanona		216,1
87[2]	1-(5-Fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etanona		170,1

88	1-(5-fluoro-2-piridil)-2-(trifluorometoxi)etanona		b

1 Se usa BuLi 2,5 M en lugar de iPrMgCl. La reacción se lleva a cabo en tolueno a -78 °C.

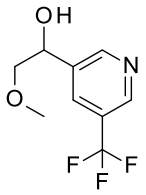
2 Purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (12:1).

a ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,83 (d, J = 47,6 Hz, 2H), 7,54 -7,61 (m, 1H), 8,15 (dd, J=8,68, 4,65 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H).

b El material se usa sin purificación adicional.

Preparación 89

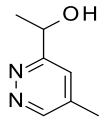
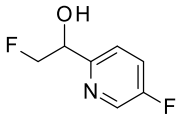
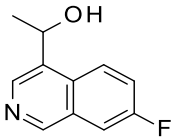
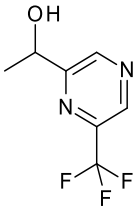
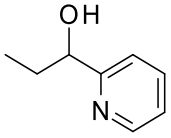
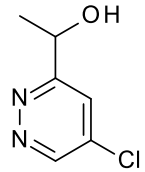
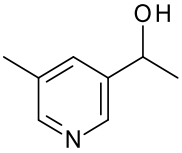
2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etanol

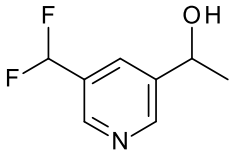
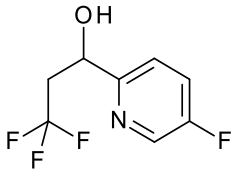
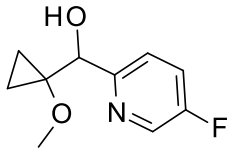
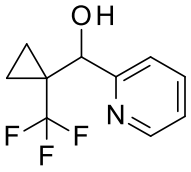
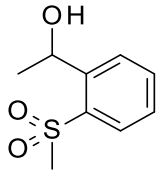
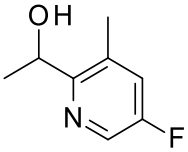
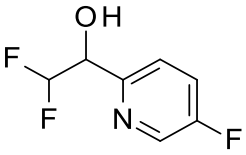
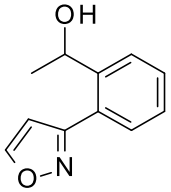


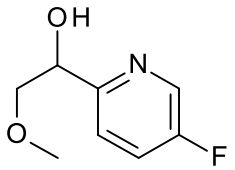
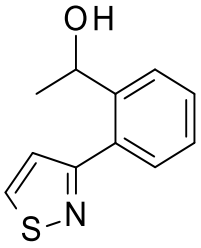
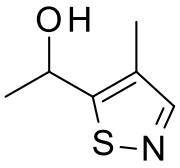
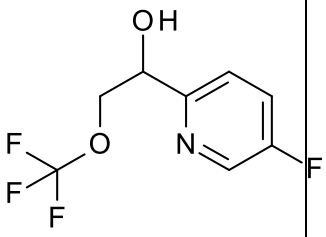
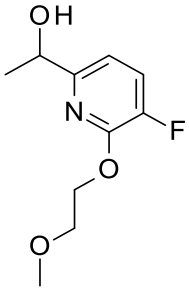
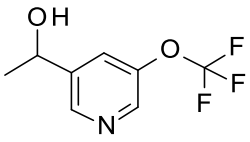
Se añade en porciones $NaBH_4$ (860 mg, 22,73 mmol) a Ta bajo N_2 a una mezcla agitada de 2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etanona (5,00 g) en MeOH (20 ml). La reacción se inactivó con H_2O (5 ml) a Ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (500 mg, 9,91 %) como un líquido amarillo. ES/MS *m/z* 222,0 $[M+H]^+$.

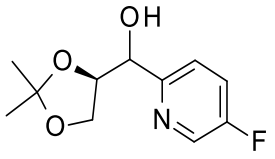
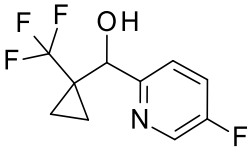
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etanol mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 11

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
90[1]	1-(5-metilpiridazin-3-il)etanol		a
91[1]	2-fluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etanol		b
92[1]	1-(7-fluoro-4-isoquinolil)etanol		c
93	1-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]etanol		d
94	1-(2-piridil)propan-1-ol		138,1
95	1-(5-cloropiridazin-3-il)etanol		e
96	1-(5-metil-3-piridil)etanol		f

97	1-[5-(difluorometil)-3-piridil]etanol		g
98	3,3,3-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)propan-1-ol		210,1
99	(5-fluoro-2-piridil)-(1-metoxiciclopropil)metanol		198,1
100[2]	2-piridil-[1-(trifluorometil) ciclopropil]metanol		218,0
101	1-(2-metilsulfonilfenil)etanol		183,1 $[M-OH]^+$
102	1-(5-fluoro-3-metil-2-piridil)etanol		156,1
103[3]	2,2-difluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etanol		178,3
104[4]	1-(2-isoxazol-3-ilfenil)etanol		188,0 $[M-H]^-$

105	1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etanol		172,1
106	1-(2-isotiazol-3-ilfenil)etanol		h
107[1]	1-(4-metilisotiazol-5-il)etanol		i
108	1-(5-fluoro-2-piridil)-2-(trifluorometoxi) etanol		226,1
109	1-[5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etanol		216,1
110	1-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanol		208,0

111	[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-(5-fluoro-2-piridil)metanol		j
112	(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil) ciclopropil]metanol		236,0

1 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano.

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (6:1 a 2:1).

3 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (9:1).

4 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (1:1).

5 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de EtOAc de 0 % a 100 % en heptano.

a ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 1,41 (d, J=6,60 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,93 (qd, J=6,56, 4,65 Hz, 1H), 5,59 (d, J=4,65 Hz, 1H), 7,58 (d, J=0,98 Hz, 1H), 8,97 (d, J=2,08 Hz, 1H).

b ^{1}H NMR (400 MHz, $CdCl_3$) δ ppm 4,61 (dd, J = 47,2, 5,3 Hz, 2 H) 5,02 (dt, J = 16,1, 5,3 Hz, 1H) 7,46 - 7,53 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H).

c ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,73 (d, J=6,48 Hz, 3H), 2,42 (br s, 1H), 5,56 (q, J=6,56 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,61 (br d, J=8,68 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=9,23, 5,20 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

d ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,95 – 4,88 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

e El material se usa sin purificación adicional.

f ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 (br d, J=6,11 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,75 - 2,90 (m, 1 H), 4,87 - 4,97 (m, 1H), 7,55 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H).

g ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,56 (br d, J=6,24 Hz, 3H), 2,54 (br s, 1H), 5,04 (q, J=5,79 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 55,8 Hz, 1H,) 7,91 (br s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H).

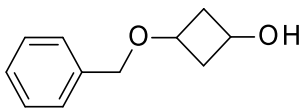
h ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55 (d, J=6,6 Hz, 3H) 4,95 (q, J=6,6 Hz, 1H) 7,37 - 7,46 (m, 1H) 7,46 - 7,52 (m, 2H) 7,53 - 7,59 (m, 1H) 7,66 (br d, J=7,58 Hz, 1H) 8,79 (d, J=4,65 Hz, 1H).

i ^{1}H NMR (400 MHz, $CdCl_3$) δ 2,54 - 2,58 (m, 3H), 2,61 - 2,64 (m, 3 H), 3,39 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 8,37 (br s, 1H).

j ^{1}H NMR (400 MHz, $CdCl_3$) δ 1,35 (s, 3H) 1,44 (s, 3H) 3,92 - 3,98 (m, 1H) 4,00 - 4,07 (m, 1H) 4,40 - 4,47 (m, 1H) 4,76 - 4,80 (m, 1H) 7,42 - 7,55 (m, 2H) 8,41 - 8,46 (m, 1H)

Preparación 113

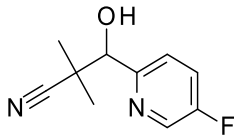
Cis-3-benciloxiciclobutanol



Una mezcla de 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (20 g, 113,5 mmol) y $NaBH_4$ (4,29 g, 113,5 mmol) en MeOH (50 ml) se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La reacción se inactiva con H_2O a 0 °C, se extrae con EtOAc (3 x 100 ml), se lava con salmuera (2 x 100 ml), se seca sobre Na_2SO_4, y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 g, 98,9 %) como un aceite amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42-7,21 (m, 5H), 4,45(s, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H),2,82-2,63(m, 2H), 1,97-1,92(m, 2H).

Preparación 114

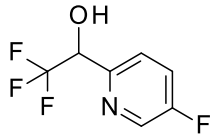
3-(5-Fluoro-2-piridil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanonitrilo



Se añade lentamente diisopropilamida de litio en THF (2,57 g, 24,0 mmol, 2 M en THF) a una solución que se enfría de isobutironitrilo (1,66 g, 24,0 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C bajo N_2. La reacción se agita a -78 °C durante 30 minutos. A continuación, se añade lentamente a la reacción 5-fluoro picolinaldehído (2,00 g, 16,0 mmol) en THF (6 ml). Después de agitar por una hora adicional, la reacción se deja calentar a Ta. La reacción se inactiva con NH4Cl sat. se extrae en EtOAc, se seca sobre $_2SO_4$, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en fase que eluye con un gradiente de EtOAc de 0 % a 100 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 51,5 %) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CdCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (brs, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Preparación 115

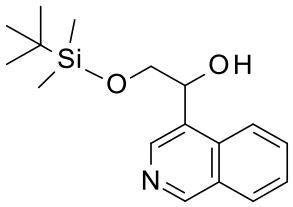
2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol



A 5-fluoropiridina-2-carbaldehído (2 g, 15,99 mmol) y $TMSCF_3$ (3,41 g, 23,98 mmol) en THF (5,00 ml) se le añade gota a gota TBAF (3,20 ml, 3,200 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla resultante se agita a Ta por 3 horas, entonces se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con EtOAc al 50 % en PE para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2 g, 64,12 %). ES/MS *m/z* 196,1 $[M+H]^+$.

Preparación 116

2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(4-isoquinolil)etanol

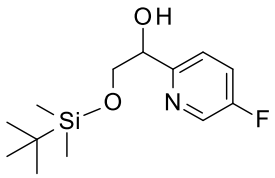


A 4-bromoisoquinolina (2,00 g, 9,61 mmol) que se disuelve en THF (8 ml) bajo N_2 se le añade gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2 M (1,48 g, 14,42 mmol) a Ta. La reacción se agita 30 minutos a Ta, entonces se añade gota a gota 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (3,35 g, 19,23 mmol). La reacción se agita a Ta por 2 horas, entonces se inactiva con NH_4Cl sat. ac. La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se

concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano. El material aislado se purifica adicionalmente por cromatografía en gel de sílice que eluye con DCM al 20 % en EtOAc para proporcionar el compuesto del título que se encuentra contaminado con el subproducto de isoquinolina (400 mg, 13,7 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 0,07 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 3,72 - 3,91 (m, 1H), 3,99 (dd, J=10,27, 3,42 Hz, 1H), 5,47 (dd, J=8,38, 3,36 Hz, 1H), 7,58 - 7,78 (m, 7H), 7,84 (d, J=8,31 Hz, 2H), 7,96 - 8,04 (m, 2H), 8,12 (d, J=8,44 Hz, 1H), 8,54 (d, J=5,62 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

Preparación 117

2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol

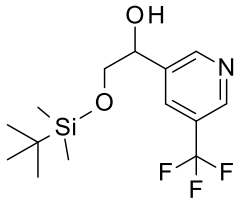
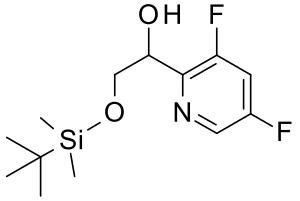
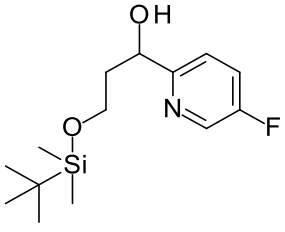
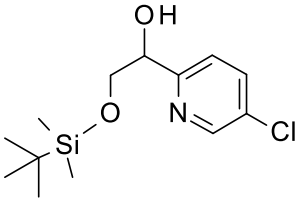


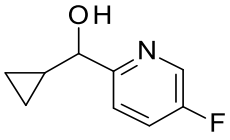
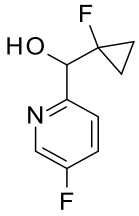
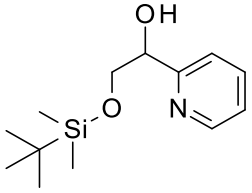
Una solución de *i*-PrMgCl (5,11 ml, 10,23 mmol, 2 M en THF) se añade gota a gota a 0 °C bajo N_2 a una solución agitada de 2-bromo-5-fluoropiridina (1,2 g, 6,82 mmol) en tolueno (10,00 ml). La mezcla se agita durante 30 min a 0 °C bajo N_2. Se añadió gota a gota 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]acetaldehído (1,78 g, 10,23 mmol) durante 10 min a 0 °C a la mezcla. La mezcla se agita 2 horas a 0 °C. La reacción se inactiva con H_2O y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en

columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (420 mg, 22,69 %) como un aceite incoloro. ES/MS *m/z* 272,2 $[M+H]^+$

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol mediante el uso de los reactivos apropiados y al ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 12

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
118	2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etanol		322,1
119[1]	2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(3,5-difluoro-2-piridil)etanol		290,1
120	3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)propan-1-ol		286,2
121[2]	2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-cloro-2-piridil)etanol		288,1

122	Ciclopropil-(5-fluoro-2-piridil)metanol		150,0 $[M-OH]^+$
123	(1-fluorociclopropil)-(5-fluoro-2-piridil)metanol		a
124[3]	2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(2-piridil)etanol		254,0

1 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (20:01 a 10:1).

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (5:1-3:1).

3 Inactivado con NH_4Cl saturado.

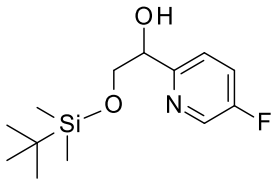
a ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,78 - 1,04 (m, 4 H), 4,56 - 4,64 (m, 1 H), 6,00 (d, J=5,01 Hz, 1 H), 7,52 - 7,78 (m, 2 H), 8,52 (d, J=2,69 Hz, 1H.)

Preparación 125

2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, isómero 1

y

2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, isómero 2



La separación de los enantiómeros 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il) etanol (70 g, 257,915 mmol) se realiza usando las siguientes

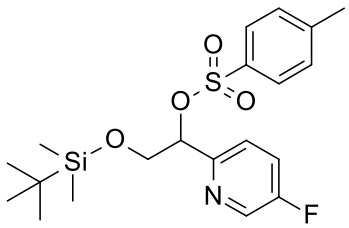
condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 7 x 25 cm, 10 µm; que eluye con 60 % de ACN en H_2O (0,05 % de dietilamina); Velocidad de flujo: 200 ml/min 266/204/208 nm para proporcionar 2-[(terc-butildimetilsilil) oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il) etanol, isómero 1, el $t_{(R)}$ es 7,5 min (20,0 g) y 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, isómero 2, el $t_{(R)}$ es 11,2 min (20,5 g).

2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, isómero 1 se purifica adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE/EA (20:1 a 4:1) para proporcionar 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, isómero 1 (15,0 g, 21 % de rendimiento) con 98,6 % de ee, ES/MS m/z 272,1 [M+H]+.

2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, el isómero 2 se purifica adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE/EA (30:1 a 20:1) para producir 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, isómero 2 (14,0 g, 20 % de rendimiento) con 93,1 % de ee, ES/MS m/z 272,1 [M+H]+.

Preparación 126

2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etilo] 4-metilbencenosulfonato, isómero 2

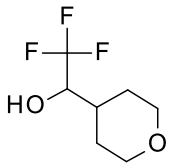


A una solución de 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol, isómero 2 (30,4 g, 112 mmol), DMAP (1,37 g, 11,2 mmol) y Et_3N (22,7 g, 224 mmol) en DCM (0,2 l) que se enfría a 0 °C se le añade TsCl (27,8 g,

146 mmol). La reacción se agita a 0 °C durante 3 horas, después se almacena durante la noche a 0 °C. La suspensión resultante se filtra y el material insoluble se enjuaga con MTBE. Se añade H_2O (5 ml) al filtrado. El filtrado se concentra entonces al vacío y el material se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con EA de 0 % a 100 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (39,8 g, 93,5 mmol) como un sólido ceroso blanco. ES/MS m/z 426,0 $[M+H]^+$.

Preparación 127

2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etanol



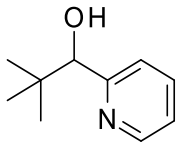
Se añade gota a gota $TMSCF_3$ (3,74 g, 26,28 mmol) y TBAF (3,50 mL, 3,50 mmol, 1 mol/L) a 0 °C bajo N_2 a una solución agitada de oxano-4-carbaldehído (2,00 g, 17,52 mmol) en THF (20,00 ml) y la mezcla se agita por 4 horas a Ta bajo N_2. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (5 ml) y la mezcla se secó bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (4:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,1 g, 96,07 %). ^{1}H NMR (300 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 6,16 (d, 1H), 3,93 – 3,81 (m, 2H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,39 – 3,20 (m, 2H), 1,92 – 1,72 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,56 – 1,35 (m, 3H).

Preparación 128

2,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol, isómero 1

y

2,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol, isómero 2



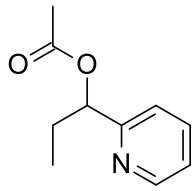
A una solución agitada de 2-yodopiridina (10,0 g, 48,78 mmol) en THF (150,0 mL) se le añade gota a gota una solución de *n*-BuLi (21,4 mL, 53,65 mmol, 2,5 M) en hexanos a -75 °C bajo N_2. La mezcla resultante se agita a -75 °C por 1 hora. A la mezcla anterior se le añade gota a gota pivaldehído (5,0 g, 58,51 mmol) durante un período de 10 minutos. Después de agitar a -75 °C por 1 hora, la reacción se deja calentar a Ta, entonces se inactiva con H_2O (100,0 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (20:1 a 15:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 g, 32 %). ES/MS *m/z* 166,3 $[M+H]^+$.

La separación de los enantiómeros 2,2-dimetil-1-(piridin-2-il) propan-1-ol (1,1 g, 6,7 mmol) se realiza usando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALCEL AY-H, 2 x 25 cm, 5 um; que eluye con 5 % de EtOH en Hex (10 mM de NH_3 en MeOH); 260/216 nm; para proporcionar 2,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol, isómero 1 como un sólido amarillo claro (400 mg, 36 %). $t_{(R)}$= 5,3 min. y 2,2-dimetil-1-(piridin-2-il) propan-1-ol, isómero 2 como un sólido blanco

(440 mg, 40 %). El $t_{(R)}$ = 6,2 min. Columna analítica usada para tr: CHIRALCEL AY-3, 4,6 x 50 cm; que eluye con 5 % de EtOH en hexanos; 254 nm.

Preparación 129

Acetato de 1-(2-piridil)propilo, isómero 2

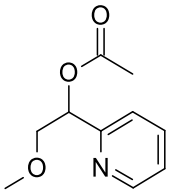


A una solución agitada de 1-(piridin-2-il)propan-1-ol (2,00 g, 14,58 mmol) y Ac_2O (2,98 g, 29,16 mmol) en DCM (10,00 ml) se le añade TEA (4,43 g, 43,74 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante la noche, se inactiva con H_2O (20 ml) y se extrae con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 40 % a 50 % de ACN en agua; UV 254 nm para proporcionar un aceite marrón (2,50 g, 95,7 %). ES/MS *m/z* 180,3.

El aceite marrón (1,00 g, 5,58 mmol) se somete a las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5 µm; que eluye con 15 % de EtOH en CO_2; 203 nm; para proporcionar acetato de 1-(piridin-2-il)propilo, isómero 2 (400 mg), el $t_{(R)}$ es 3,86 min con ee = 100 %; ES/MS m/z 180,3 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para acetato de 1-(2-piridil)propilo, isómero 1 mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción.

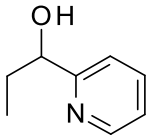
Tabla 13

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$	$t_{(R)}$ min
130[1]	Acetato de [2-metoxi-1-(2-piridil)etilo], isómero 1		196,2	3,27

1 Columna: CHIRALPAK IG, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 15 % de EtOH en CO_2, 254 nm.

Preparación 131

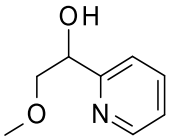
1-(2-piridil)propan-1-ol, isómero 2



A acetato de 1-(piridin-2-il)propilo, isómero 2 (380 mg, 2,12 mmol) en MeOH (3,00 mL) y H_2O (3,00 mL) se le añade LiOH (101,55 mg, 4,24 mmol) en porciones a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante 1 hora. La reacción se diluye con H_2O (20 ml), después se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (260 mg, 90 %). ES/MS *m/z* 138,1 $[M+H]^+$.

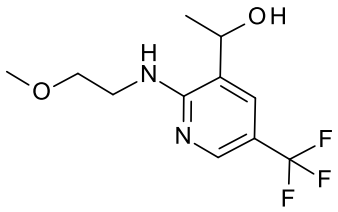
El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para 1-(2-piridil)propan-1-ol, isómero 2 mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción.

Tabla 14

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
132	2-metoxi-1-(2-piridil)etanol, isómero 1		154,1

Preparación 133

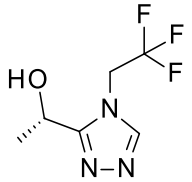
1-[2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]etanol



Una solución de 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)etan-1-ol (0,200 g, 0,89 mmol), 2-metoxietan-1-amina (200 mg, 2,66 mmol), y DIPEA (573 mg, 4,43 mmol) en *i*-PrOH (4 ml) se agita durante 18 horas a 100 °C. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con un gradiente lineal de MeOH de 0 % a 30 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 13 %) como un aceite marrón. ES/MS *m/z* 265,1 $[M+H]^+$.

Preparación 134

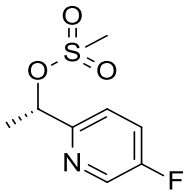
(1S)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]etanol



Una mezcla de (2S)-N'-[(1E)-(dimetilamino)metiliden]-2-hidroxipropanohidrazida (3,0 g, 18,8 mmol), ACN (10,0 ml) y HOAc (2,26 g, 37,7 mmol) se calienta a 90 °C bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS m/z 196,1 [M+H]+.

Preparación 135

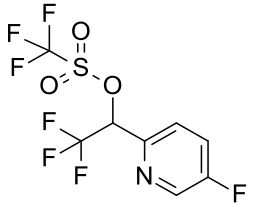
metanosulfonato de (1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etilo



A una solución agitada de (1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (500,0 mg, 3,54 mmol) y TEA (1,07 g, 10,63 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añade gota a gota MsCl (608,69 mg, 5,313 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita por 1 hora a Ta, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 20 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (740 mg, 95,2 %). ES/MS *m/z* 220,0 $[M+H]^+$.

Preparación 136

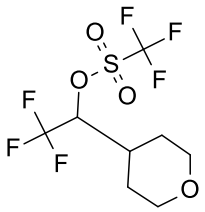
Trifluorometanosulfonato de [2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etilo]



A 2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (700,00 mg, 3,59 mmol) y TEA (1,09 g, 10,76 mmol) en DCM (5,00 ml) se le añade gota a gota Tf_2O (2,02 g, 7,17 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla resultante se agita por 3 horas a Ta, se diluye con agua (5 ml) y se separa. La capa acuosa se extrae con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío para dar el compuesto del título como un producto bruto (1 g) que se lleva adelante sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 328,0 $[M+H]^+$.

Preparación 137

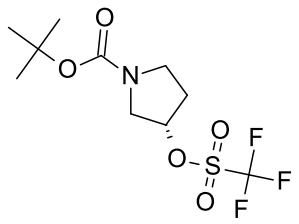
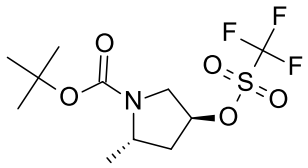
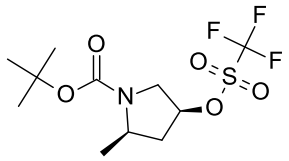
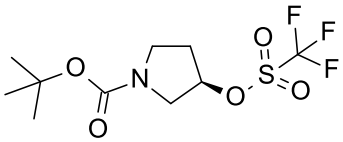
Trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etilo



Se añadió gota a gota Tf_2O (766,02 mg, 2,715 mmol) a una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etanol (500,00 mg, 2,72 mmol) y DIEA (1052,71 mg, 8,14 mmol) en DCM (10,00 ml) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2 y se usa después directamente sin purificación adicional.

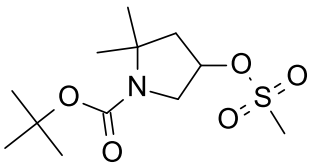
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. La temperatura varió de -70 °C a 0 °C.

Tabla 15

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura
138	(3S)-3-(trifluorometanosulfoniloxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	
139	(2S,4S)-2-metil-4-(trifluorometanosulfoniloxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	
140	(2R,4S)-2-metil-4-(trifluorometanosulfoniloxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	
141	(3R)-3-(trifluorometilsulfoniloxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	

Preparación 142

4-(metanosulfoniloxi)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

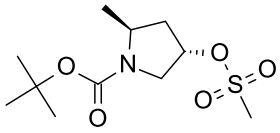
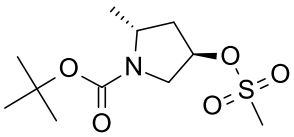
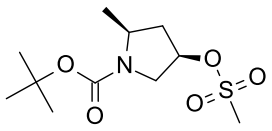


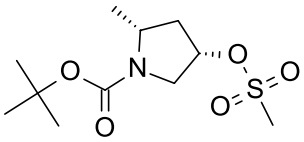
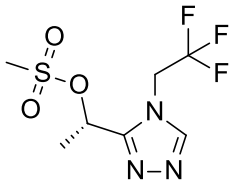
Se añadió gota a gota TEA (940,02 mg, 9,29 mmol) a una mezcla agitada de 4-hidroxi-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800,00 mg, 3,72 mmol) en DCM (10,00 ml) a Ta bajo N_2. Se añade gota a gota MsCl (553,35 mg, 4,83 mmol) a la solución durante 2 min a 0 °C, y la mezcla se agita

durante 2 horas a Ta La reacción se inactiva con H_2O (150 ml) y la mezcla se extrae con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2 x 150 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón amarillento (1,1 g, bruto), que se usa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 5,23-5,18 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,40-2,14 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (d, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para *terc*-butil-4-(metanosulfoniloxi)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 16

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
143	(*2S*,4S)-4-(metanosulfoniloxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		a
144	(2R,4R)-4-(metanosulfoniloxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		280,3
145	(2S,4R)-4-(metanosulfoniloxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		b

146	(2R,4S)-4-(metanosulfoniloxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		c
147	metanosulfonato de [(1S)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,2,4-triazol-3-il]etilo]		274,0

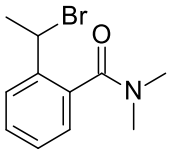
a ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,21-5,15 (m, 1H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 1H), 1,90-1,81(m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (d, 3H).

b ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 5,23-5,18 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (d, 3H).

c ^{1}H NMR (300 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 5,23-5,19 (m, 1H), 3,5 - 3,80 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,48 (dt, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,49-2,34 (m, 1H), 1,87 (d, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (d, 3H).

Preparación 148

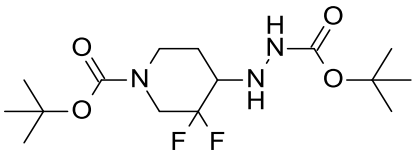
2-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-benzamida



Se añaden 2-etil-N,N-dimetilbenzamida (0,81 g, 4,6 mmol), AIBN (75 mg, 0,46 mmol) y NBS (0,89 g, 5,0 mmol) a un vial que se vacía y se vuelve a llenar con N_2 (3X). Se añade CCl_4 (5 ml), y la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 2 horas. Tras enfriar a Ta, la reacción se filtra y los sólidos se enjuagan con CCl_4 (2 x 10 ml). El filtrado se concentra para obtener el compuesto del título como un aceite claro (0,8 g, 70 %), que se lleva adelante sin purificación adicional.

Preparación 149

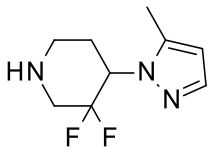
4-(2-*terc*-butoxicarbonilhidrazino)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3,3-difluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,00 g, 42,51 mmol), *terc*-butoxicarbohidracida (3,09 g, 23,38 mmol) y AcOH (2,55 g, 42,51 mmol) en MeOH (40 mL) se agita por 30 min a 50 °C bajo N_2. Tras enfriar a Ta, se añade en porciones $NaBH_3CN$ (8,01 g, 127,53 mmol). La reacción se agita durante 2 horas a 50 °C. La mezcla se basifica a pH 8 con $NaHCO_3$ ac. saturado. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 150 ml), las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera (3 x 50 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite blanquecino (5 g, 67 %). ES/MS m/z 240,2 $[M+H-C8H16]^+$.

Preparación 150

3,3-difluoro-4-(5-metilpirazol-1-il)piperidina

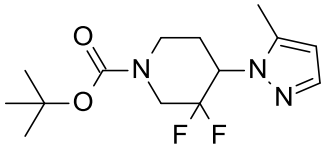


Una mezcla de *terc*-butil-4-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]amino]-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (5,50 g, 15,7 mmol) y 4,4-dimetoxibutan-2-ona (3,10 g, 23,5 mmol) en AcOH (100 ml) se agita durante la noche a 50 °C bajo N_2. A la mezcla anterior se le añade HBr (25 ml) a Ta. La reacción se agita durante la noche. Ningún producto bromado se detecta por LCMS. La mezcla de la reacción

se concentra al vacío. El residuo se lleva adelante a la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 202,3 $[M+H]^+$.

Preparación 151

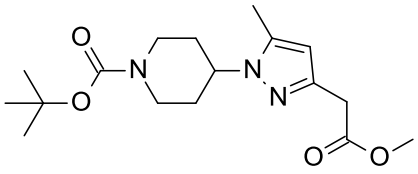
3,3-difluoro-*4*-(5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A 3,3-difluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina (5,50 g, 27,33 mmol) y TEA (27,66 g, 273,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añade Boc_2O (29,83 g, 136,67 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita 2 horas, entonces se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (20:1 a 10:1) para dar el producto bruto. El producto bruto se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, que eluye con 40 % a 60 % de ACN en agua (0,1 % de FA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3 g, 36,4 %). ES/MS *m/z* 302,3 $[M+H]^+$.

Preparación 152

4-[3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

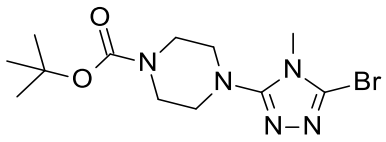


A 2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)acetato de metilo (6 g, 38,92 mmol) y Cs_2CO_3 (25,36 g, 77,83 mmol) en DMF (80 ml) a Ta se le añade 4-

(metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,31 g, 58,39 mmol). La reacción se agita por 3 horas a 60 °C bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se vierte en H_2O (400 mL), se extrae con EtOAc (3 x 500 ml), las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera (3 x 200 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se enjuagan con EtOAc (3 x 80 ml). El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: HEXI SpringXB-C18, 50 x 250, 10um; que eluye con un gradiente de 30 % a 55 % de ACN en H_2O (0,05 % de TFA), velocidad de flujo:100 ml/min; para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 3,20 %) como un aceite amarillo. ES/MS m/z 338,3 $[M+H]^+$.

Preparación 153

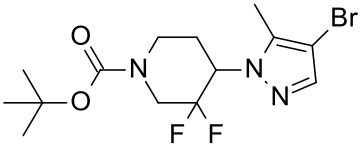
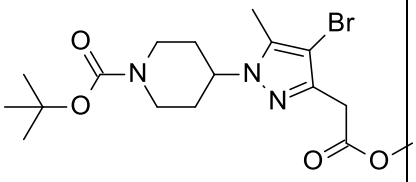
4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (538 mg, 2,01 mmol) y NBS (430 mg, 2,41 mmol) en MeOH (5 ml) se calienta a 40 °C durante 20 minutos. Tras enfriar a Ta, la reacción se extrae con cloroformo:iPrOH 3:1 (v/v). La fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ al 10 %, H_2O, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra al vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con MeOH de 5 a 20 % en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (620 mg, 89,0 %). ES/MS *m/z* 246,1, 248,8 ($^{79}Br/^{81}Br$) $[M+2H-Boc]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 4-(5-bromo-4-metil-1,2,4-triazol-3-il)piperazina-1-carboxilat de terc-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

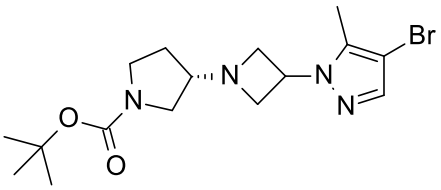
Tabla 17

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
154[1,2]	4-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 379,7/381,7
155	4-[4-bromo-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 416,1/418,1

1 DCM se usa como solvente

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con DCM:MeOH (30:1 a 15:1).

Preparación 156



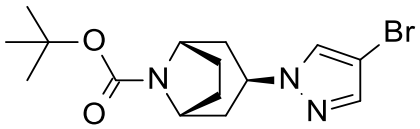
Una solución de 1-(azetidin-3-il)-4-bromo-5-metilpirazol (4,00 g) en DCM (20 ml) se alcaliniza a pH~10 con DIEA (3 ml), después se enfría a -60 º C bajo N_2.

Se añade gota a gota (3R)-3-(trifluorometilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y la reacción se agita por 4 horas a -60 ºC. La mezcla de la reacción

se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; que eluye con 20 % a 30 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA), 220 nm. Para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (7,00 g). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 385,1/ 387,1 $[M+H]^+$.

Preparación 157

(1R,3r,5S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

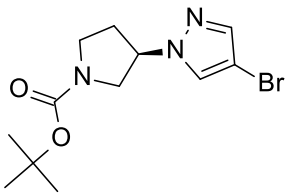
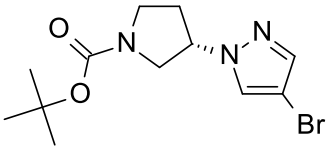
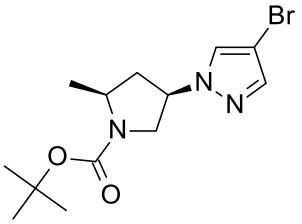
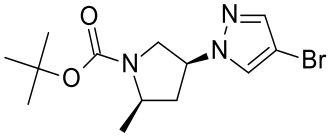
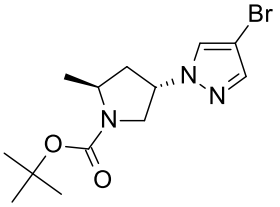


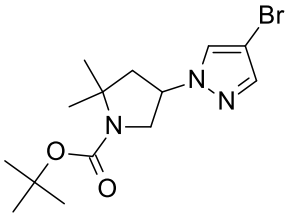
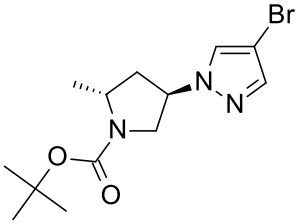
Se añadió en porciones Cs_2CO_3 (19,20 g, 58,941 mmol) a una mezcla agitada a Ta de 4-bromopirazol (2,89 g, 19,65 mmol) y (1R,3s,5S)-3-((metilsulfonil)oxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (6,00 g, 19,65 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de PE:EtOAc (10:1-5:1) para dar un producto bruto (5,2 g). El producto bruto se repurifica por cromatografía Combi-Flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 40 % a 80 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) 220 nm para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,5 g, 47,5 %). ES/MS *m/z* 341,1/343,1 $[M+H\text{-}tBu+ACN]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para (1R,3r,5S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. K_2CO_3 también se puede usar como base. La temperatura varió de 70 °C a 80 °C.

Tabla 18

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
158[1]	(3R)-3-(4-bromopirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		a
159[2]	(3S)-3-(4-bromopirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		b
160[3]	(2S,4R)-4-(4-bromopirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		c
161[4]	(*2R*,4S)-4-(4-bromopirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		330,1/ 332,1
162[4]	(*2S*,4S)-4-(4-bromopirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		330,1/ 332,1

163[5]	4-(4-bromopirazol-1-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		344,1/ 346,1
164[4]	(2R,4R)-4-(4-bromopirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		d

1 La mezcla se filtra, la torta del filtro se lava con MeOH (3 x 20 ml), y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc.

2 El producto bruto no se vuelve a purificar.

3 El residuo se purifica por cromatografía Combi-Flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; fase móvil, ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3). No se vuelve a purificar.

4 La mezcla se filtra, la torta del filtro se lava con DCM (2 x 10 ml), y el filtrado se concentra bajo presión reducida antes de la purificación por cromatografía Combi-Flash inversa.

5 Purificado solo con cromatografía Combi-flash inversa.

a ^{1}H NMR (300 MHz, *d*$_6$ -DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,97 – 4,89 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,40 (d, 9H).

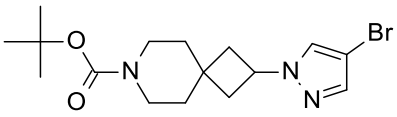
b ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,50 (m, 2H), 4,89-4,83 (m, 1H), 3,77-3,51 (m, 4H), 2,38-2,33 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

c ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,77-4,61 (m, 1H), 4,15-4,01 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,31 (d, 3H).

d ^{1}H NMR (300 MHz, *d*$_6$ -DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 1H), 3,68 – 6,58 (m, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,15-1,85 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,20 (d, 3H).

Preparación 165

2-(4-bromopirazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

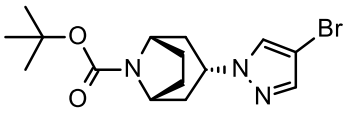


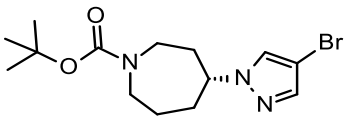
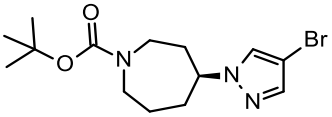
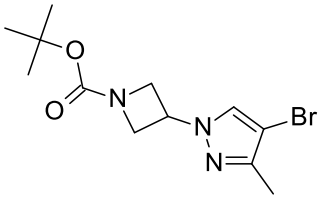
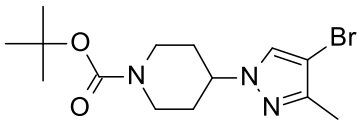
Se añadió en porciones Cs_2CO_3 (18,36 g, 56,35 mmol) a Ta bajo N_2 a una mezcla agitada de 2-(metanosulfoniloxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de

terc-butilo (6,00 g, 18,78 mmol) y 4-bromopirazol (2,76 g, 18,78 mmol) en DMF (50,00 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió a Ta, se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18 que eluye con un gradiente de 40 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA), 220 nm, para dar el compuesto del título (5 g). El producto se disuelve en DCM (100 ml), se lava con salmuera (2 x 150 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,5 g, 64,7 %). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,51-2,38 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para el 2-(4-bromopirazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado. La temperatura varió de 70 °C a 100 °C.

Tabla 19

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
166	(1R,3s,5S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo		b

167[1]	(4R)-4-(4-bromopirazol-1-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo		c
168	(4S)-4-(4-bromopirazol-1-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo		344,1/ 346,1
169[2]	3-(4-bromo-3-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		301,1/ 303,1
170[3]	4-(4-bromo-3-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		344,1/ 346,1

1 La mezcla se filtra, la torta del filtro se lava con DCM (3 x 20 ml), el filtrado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; 40-60 % de ACN en H_2O.

2 El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional.

3 La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (6:1-1:1).

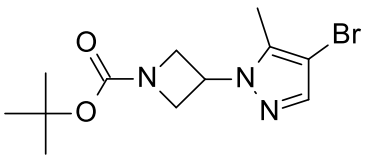
a ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, 2H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,35 - 1,93 (m, 2H), 1,67 – 1,56 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

b ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,82-4,64 (m, 1H), 4,23-4,09 (m, 2H), 2,04 – 1,82 (m, 6H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

c ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,25 (ddt, 1H), 3,75-3,20 (m, 4H), 2,35-1,84 (m, 6H), 1,50 (s, 9H)

Preparación 171

3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

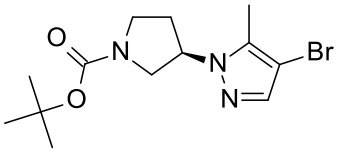
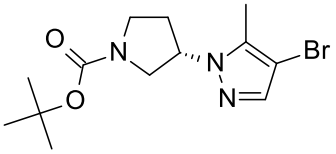
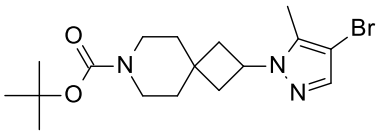
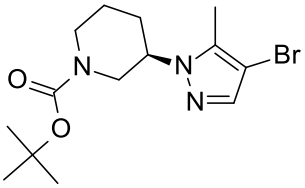
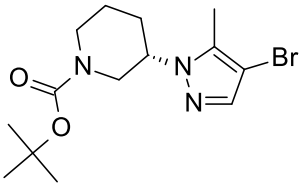
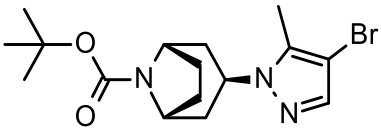
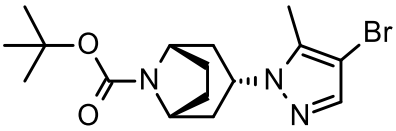
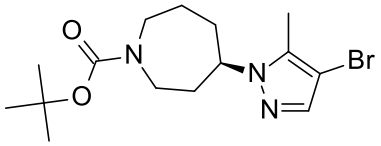


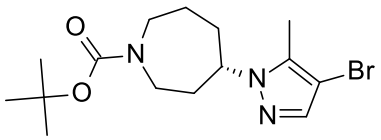
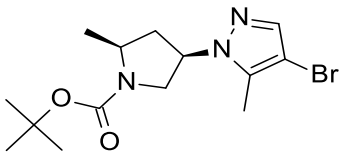
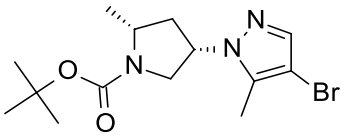
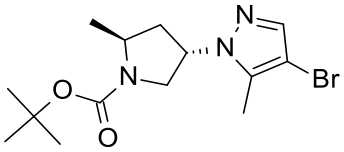
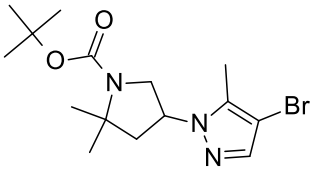
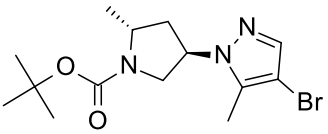
Una solución agitada de 3-(4-bromopirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,50 g, 24,82 mmol) en THF (160 ml) a 0 °C bajo N_2 se trata con LDA (2 mmol/l en THF)(37 ml, 74,46 mmol) y la mezcla se agita durante 30 min. Se añade CH_3I (10,57 g, 74,46 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La reacción se inactivó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (9:1~5:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,13 g, 52,62 %), que se usó directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (s, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,36-4,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para el 3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado. La temperatura varió de -78 °C a Ta La reacción también se puede inactivar con NH_4Cl.

Tabla 20

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

172[1]	(3R)-3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		a
173[1]	(3S)-3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		b
174	2-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo		c
175	(3R)-3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		344,1/ 346,1
176	(3S)-3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		d
177	(1R,3r,5S)-3-(4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo		370,2/ 372,2
178	(1R,3s,5S)-3-(4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo		370,2/ 372,2
179[1]	(4R)-4-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo		e

180	(4S)-4-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo		358,1/ 360,1
181	(2S,4R)-4-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		f
182[1]	(2R,4S)-4-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		344,09/ 346,09
183[1]	(2S,4S)-4-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		344,1/ 346,1
184[1]	4-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		358,1/ 360,1
185[2]	(2R,4R)-4-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		g

1 Se usó el producto bruto directamente sin purificación adicional.

2 El extracto seco se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida.

a ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 7,53 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 1,40 (d, 9H).

b ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ7,53 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 9H).

c ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ7,53 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 3,33-3,18 (m, 4H), 2,40-2,14 (m, 7H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

d ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 3H), 2,07 – 2,04 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

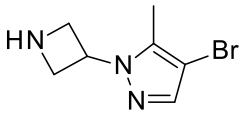
e ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,75-3,10 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,18 -1,81 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

f ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,62 -3,45 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,37 (d, 3H).

g ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 7,51 (s, 1H), 5,09 - 4,94 (m, 1H), 4,11 - 3,95 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,22 (d, 3H).

Preparación 186

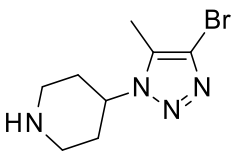
1-(azetidin-3-il)-4-bromo-5-metilpirazol



Una solución de 3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 9,488 mmol) en TFA (10 ml) y DCM (20 ml) se agitó durante 2 horas a Ta. La solución se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (4 g, sal de TFA, bruto), que se usó directamente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (s, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,25 (s, 3H). El compuesto se usó directamente sin purificación adicional.

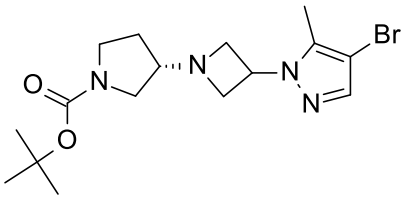
El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para 1-(azetidin-3-il)-4-bromo-5-metilpirazol mediante el uso de los reactivos apropiados, y el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción.

Tabla 21

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
187	4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)piperidina HCl	 HCl	(^{79}Br/^{81}Br) 245,1/247,1

Preparación 188

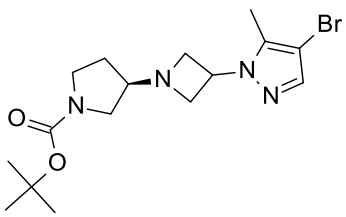
(3S)-3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió gota a gota Tf_2O (3,62 g, 12,82 mmol) a una mezcla agitada de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 10,68 mmol) y DIEA (4,14 g, 32,05 mmol) en DCM (30 ml) a -40 °C bajo N_2. La mezcla se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-(azetidin-3-il)-4-bromo-5-metilpirazol (4 g, bruto) en DCM (30 ml). La mezcla se basificó a pH~10 con DIEA (3 ml) a -40 °C bajo N_2. La mezcla se agita durante 4 horas adicionales a -40 °C y después se concentra bajo vacío. La solución se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 20 % a 30 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA); 220 nm para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (500 mg, 12 %). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 385,1/387,1 $[M+H]^+$.

Preparación 189

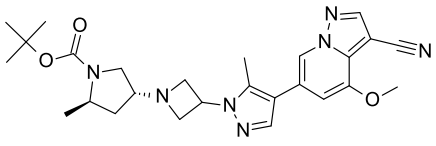
(3R)-3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió gota a gota (3S)-3-(trifluorometanosulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,05 g, 6,41 mmol, bruto) a una solución agitada de 1-(azetidin-3-il)-4-bromo-5-metilpirazol (3 g, 13,88 mmol, bruto) en DCM (30 ml). La solución se basificó a pH~10 con DIEA (3 ml) a -40 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó durante 4 horas a -40 °C. La solución se inactivó mediante H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2 x 80 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 30 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (520 mg, 38,5 %). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 385,0/387,0 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describió para (3R)-3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. La temperatura varió de -70 °C a -40 °C.

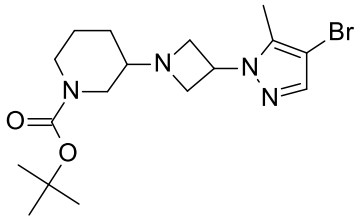
Tabla 22

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
190[1]	(2R,4R)-4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		492,3

1 TLC preparativa (EtOAc).

Preparación 191

3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

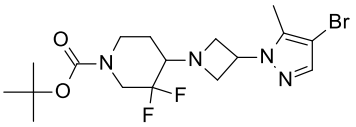
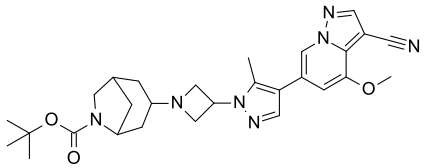


Se añade en porciones $NaBH_3CN$ (2,18 g, 34,709 mmol) a una mezcla agitada de 1-(azetidin-3-il)-4-bromo-5-metilpirazol (5,00 g, 23,14 mmol) y 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,53 g, 27,77 mmol) en MeOH (50 ml) a Ta y la mezcla se agita durante 2 horas. La reacción se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (5:1~1:1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (4,0 g, 43,2 %). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 399,1/401,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para el 3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado. La temperatura varió de Ta a 50 °C.

Tabla 23

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

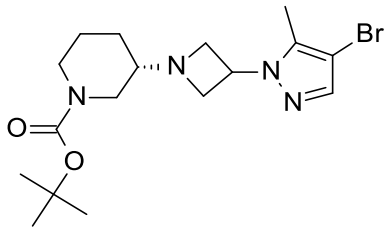
192[1]	4-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 435,1/ 437,1
193[2]	3-[3-[4-(3-ciano-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]azetidin-1-il]-6-azabiciclo[3,2.1]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo		518,4

1 Se añadió TFA y AcOH catalítico a la solución inicial antes de añadir $NaBH_3CN$.

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (2:1 a 1:1)

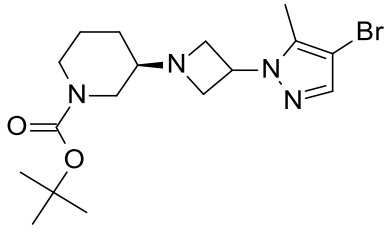
Preparación 194

(3S)-3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparación 195

(3R)-3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

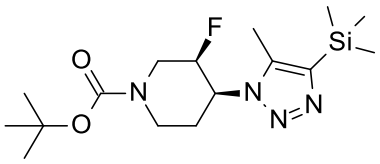


terc-butil-3-[3- (4-bromo-5-metilpirazol-1-il) azetidin-1-il]piperidina-1-carboxilato (1,0 g) se separa mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Phenomenex Lux 5 µ Celulosa-4, AXIA Embalado, 2,12 x

25 cm, 5 µm; que eluye con MeOH al 20 % en CO_2, velocidad de flujo 40 ml/min; 210 nm Las condiciones de LC analítica son: Columna Lux Celulosa-4, 0,46 x10 cm, 3,0 µm, que eluye con 10 % a 50 % de MeOH (DEA al 0,1 %) en CO_2, velocidad de flujo: de 2 ml/min para dar el $t_{(R)}$ (3S)-3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il] piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, el $t_{(R)}$ es 1,85 min con 100 % de ee como un sólido amarillo claro (460 mg); El $t_{(R)}$ de (3R)-3-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il) azetidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc* -butilo es 2,18 min con 100 % de ee como un sólido amarillo claro (450 mg). ES/MS *m/z* 399,1/401,1 $[M+H]^+$.

Preparación 196

(3R,4S)-3-fluoro-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

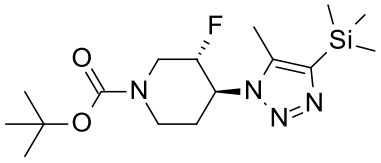
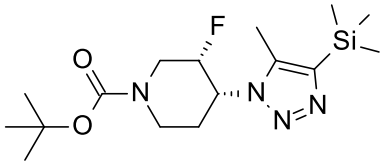
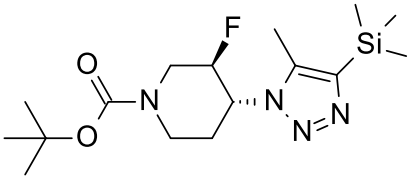
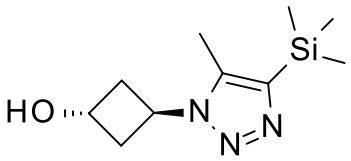
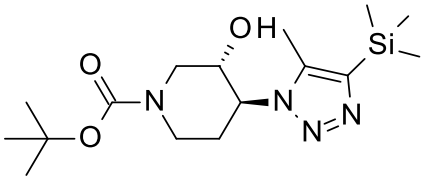


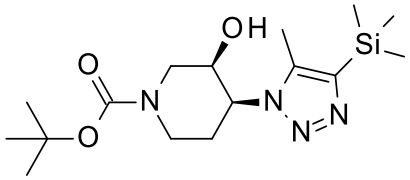
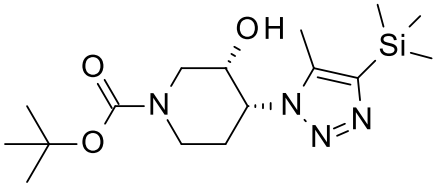
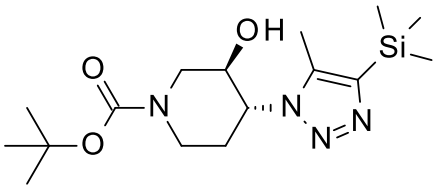
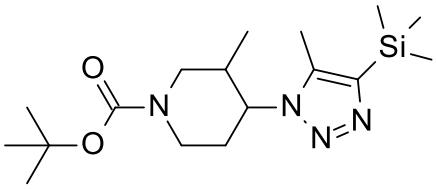
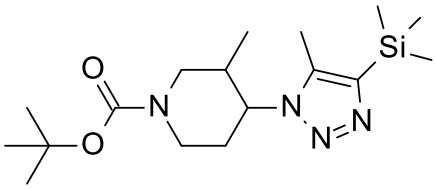
Una mezcla de (3R,4S)-4-azido-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,09 mmol) y trimetil(prop-1-in-1-il)silano (1,38 g, 12,28 mmol) se irradia con radiación de microondas por 1 hora a 150 °C. La reacción se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 g), como un sólido blanco, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 357,1 $[M+H]^+$

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para (3R,4S)-3-fluoro-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado.

Tabla 24

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
197	(3S,4S)-3-fluoro-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		357,2
198	(3S,4R)-3-fluoro-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		357,2
199	(3R,4R)-3-fluoro-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		357,2
200[1, 2]	(1r,3r)-3-(5-metil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutan-1-ol		a
201[2, 3]	(3S,4S)-3-hidroxi-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo(3S,4S)-3-hidroxi-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		355,3 $[M-H]^+$

202[2]	(3R,4S)-3-hidroxi-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		355,2
203[3]	(3S,4R)-3-hidroxi-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		355,2
204[4]	(3R,4R)-3-hidroxi-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		355,3
205[5]	(3RS,4RS)-3-metil-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		353,15
206[6]	(3RS,4SR)-3-metil-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		353,2

1 Purificado por cromatografía en gel de sílice que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano.

2 La reacción se lleva a cabo en tolueno

3 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (4:1).

4 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (2:1).

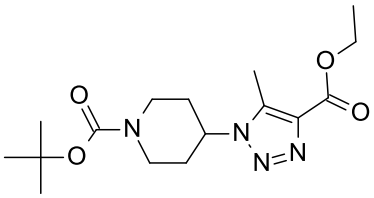
5 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (5:1).

6 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (6:1 a 5:1).

a ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,26 (s, 9 H) 2,24 (s, 3 H) 2,36 - 2,47 (m, 2 H) 2,65 - 2,75 (m, 2 H) 4,42 - 4,59 (m, 1 H) 4,97 (ttd, J=8,38, 8,38, 5,14, 5,14, 0,73 Hz, 1 H) 5,31 (d, J=4,89 Hz, 1 H).

Preparación 207

4-[4-(etoxicarbonil)-5-metil-1,2,3-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

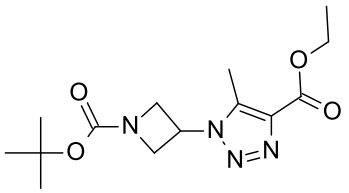
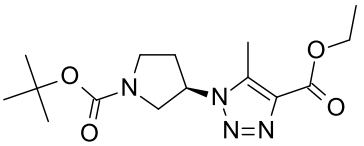
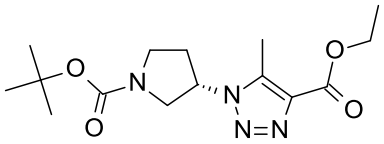
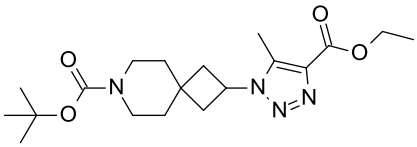
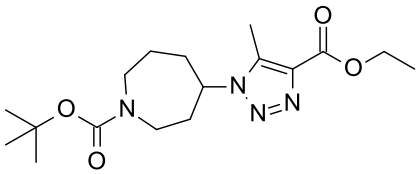
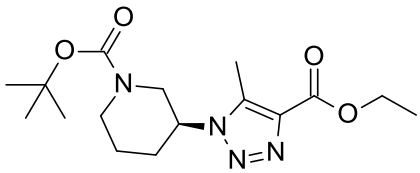
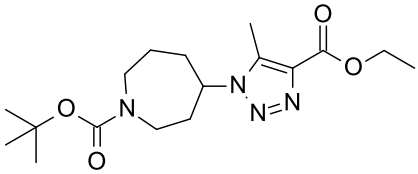


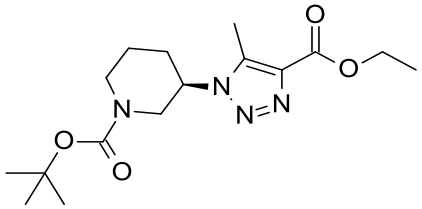
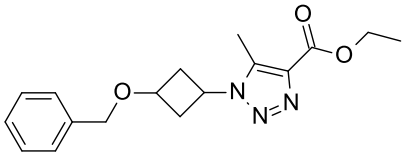
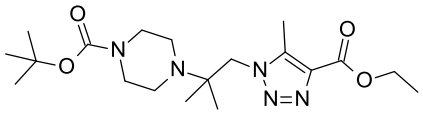
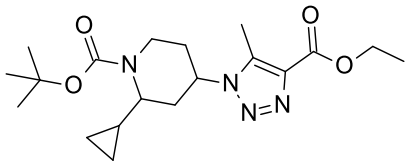
Se añadió en porciones K_2CO_3 (414,00 mg, 3,00 mmol) a una solución agitada de 4-azidopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (226,00 mg, 1,00 mmol) y EAA (130,00 mg, 1,20 mmol) en DMSO (5,00 ml) a Ta bajo N_2. La mezcla se agita durante 6 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfría a Ta, se le añade H_2O (10 ml), y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de PE:EtOAc (10:1 a 0:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (330 g, 66,8 %). ES/MS *m/z* 339,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-[4-(etoxicarbonil)-5-metil-1,2,3-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. También se puede usar DMF como solvente. La temperatura varió de Ta a 80 °C.

Tabla 25

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

208	1-[1-(terc-butoxicarbonil) azetidin-3-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo		311,2
209[1]	1-[(3R)-1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidin-3-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo		325,3
210[1]	1-[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidin-3-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo		325,1
211	2-(4-etoxicarbonil-5-metil-triazol-1-il)-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo		a
212	4-(4-etoxicarbonil-5-metil-triazol-1-il)azepano-1-carboxilato de terc-butilo		353,2
213[2]	(3S)-3-(4-etoxicarbonil-5-metil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		339,3
214	4-(4-etoxicarbonil-5-metil-triazol-1-il)azepano-1-carboxilato de terc-butilo		353,2

215[3]	(3R)-3-(4-etoxicarbonil-5-metil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		339,1
216[4, 2]	1-(3-benciloxiciclobutil)-5-metil-triazol-4-carboxilato de cis-etilo		b
217	4-[2-(4-etoxicarbonil-5-metil-triazol-1-il)-1,1-dimetil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo		396,4
218[6]	(2SR,4RS)-2-ciclopropil-4-(4-etoxicarbonil-5-metil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		379,3

1 La mezcla se filtra, la torta del filtro se lava con DCM (3 x 50 ml), y el filtrado se concentra bajo presión reducida.

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (1:1).

3 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 2:1).

4 Se usa DMF como solvente.

5 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (2:1 a 1:1).

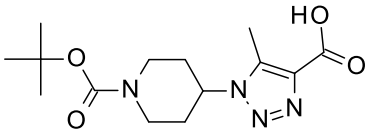
6 Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18, 55 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

a ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,86 –4,73 (m, 1H), 4,49 –4,38 (m, 2H), 3,47 –3,40 (m, 2H), 3,38 –3,30 (m, 2H), 2,67 –2,58 (m, 2H), 2,57 –2,47 (m, 5H), 1,76 –1,64 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,44 –1,39 (m, 3H).

b ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 –7,25 (m, 5H), 5,22 –4,99 (m, 1H), 4,50 –4,37 (m, 3H), 4,30 (q, 2H), 2,88 –2,75 (m, 2H), 2,70 –2,58 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Preparación 219

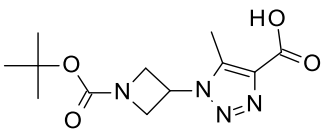
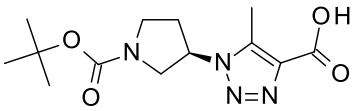
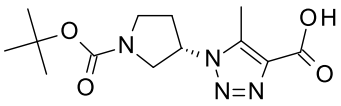
Ácido 1-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico

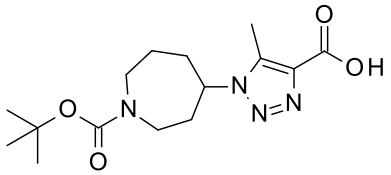
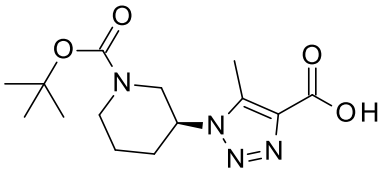
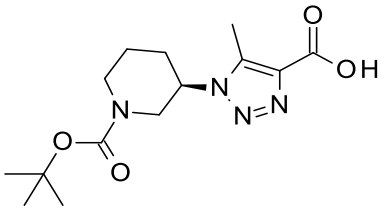
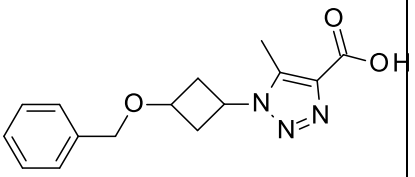
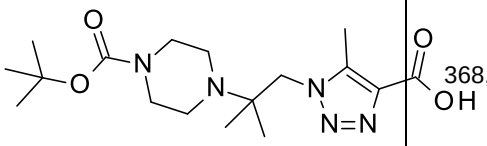
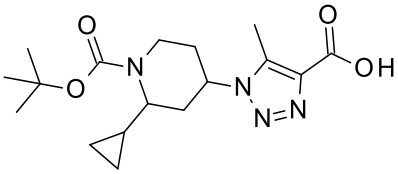


Una solución de 4-[4-(etoxicarbonil)-5-metil-1,2,3-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,00 mg, 0,890 mmol) y KOH (100,00 mg, 1,780 mmol) en H_2O (5,00 ml) se agitó durante 2 horas a 50 °C bajo N_2. La mezcla se acidifica a pH 4 con HCl (ac.) (1N) a 0 °C y se extrae con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (250 mg, 90 %). ES/MS *m/z* 311,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para el ácido 1-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. El solvente puede ser DMSO y la base puede ser NaOH.

Tabla 26

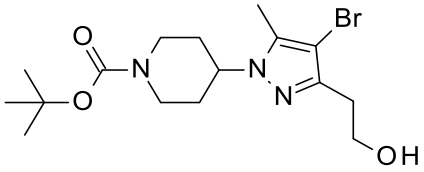
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
220	Ácido 1-[1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico		283,1
221	Ácido 1-[(3R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico		297,2
222[1]	Ácido 1-[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico		241,0

223	Ácido 1-(1-terc-butoxicarbonilazepan-4-il)-5-metil-triazol-4-carboxílico		325,2
224	Ácido 1-[(3S)-1-terc-butoxicarbonil-3-piperidil]-5-metil-triazol-4-carboxílico		311,3
225	Ácido 1-[(3R)-1-terc-butoxicarbonil-3-piperidil]-5-metil-triazol-4-carboxílico		311,2
226	Ácido cis-1-(3-benciloxiciclobutil)-5-metil-triazol-4-carboxílico		288,3
227	Ácido 1-[2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-metil-propil]-5-metil-triazol-4-carboxílico		368,3
228	Ácido 1-[(2SR,4RS)-1-terc-butoxicarbonil-2-ciclopropil-4-piperidil]-5-metil-triazol-4-carboxílico		351,2

1 Los sólidos precipitados se recogen mediante filtración, se lavan con H_2O (3 x 20 ml), y se secan al vacío.

Preparación 229

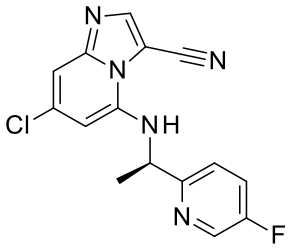
4-[4-bromo-3-(2-hidroxietil)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[4-bromo-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo(390 mg, 0,94 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade $LiBH_4$ (24,49 mg, 1,12 mmol) a 0 °C bajo N_2. La reacción se agita 1 hora a Ta, se enfría a 0 °C y se inactiva con H_2O (10 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (2 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4, y se filtran. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 96,22 %) como un aceite amarillo. ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 388,1/390,1 $[M+H]^+$.

Preparación 230

7-cloro-5-[[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etil]amino]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo

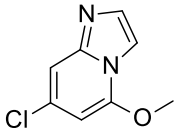


A 5,7-dicloroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo (600 mg, 2,83 mmol) y clorhidrato de (1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (749,7 mg, 4,25 mmol) en tolueno (10 ml) se le añade Cs_2CO_3 (5532 mg, 16,98 mmol), BINAP (176,2 mg, 0,28 mmol) y $Pd(AcO)_2$ (4,33 mg, 0,005 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante 2 horas a 100 °C. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El

residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE/EtOAc (5:1 a 1:3), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (250 mg, 28 %). ES/MS *m/z* 316,1 $[M+H]^+$.

Preparación 231

7-cloro-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridina

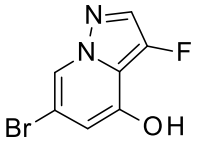


Una solución de 4-cloro-6-metoxipiridin-2-amina (7,00 g, 44,14 mmol), cloroacetaldehído (8,32 g, 52,99 mmol, 50 %) y $NaHCO_3$ (11,12 g, 132,42 mmol) en *n*-butanol (140,00 ml) se divide en catorce lotes y se agita durante la noche a 65 °C en tubos sellados. La solución se enfría a Ta, se diluye con H_2O (200 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (6,1 g, 75,68 %). ES/MS *m/z* 183,10 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para 7-cloro-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridina mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

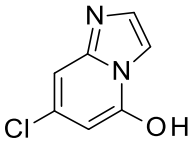
Tabla 27

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

232	6-bromo-3-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol		(^{79}Br/^{81}Br) 231,0/233,0

Preparación 233

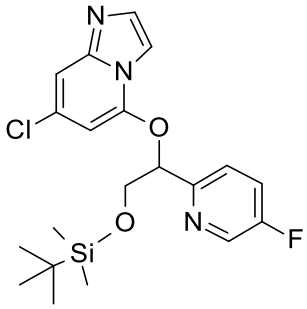
7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-5-ol



Una mezcla de 7-cloro-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridina (2,00 g, 10,95 mmol), NaOH (50 % en H_2O) (1,31 g, 16,43 mmol) y NDM (3,33 g, 16,43 mmol) en DMA (10,00 ml) se agita durante 2 horas a 50 °C bajo N_2. La mezcla se diluye con H_2O (100 ml), se acidifica a pH 4-5 con HCl 1 M para dar sólidos precipitados que se recolectan por filtración y se lavan con PE (3 x 100 ml), H_2O (3 x 10 ml), y se secan al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,5 g, 81,24 %). ES/MS *m/z* 169,2 $[M+H]^+$.

Preparación 234

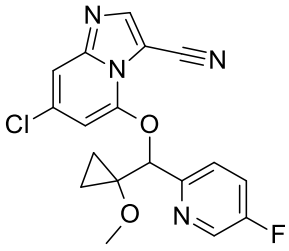
terc-butil-[2-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-dimetil-silano

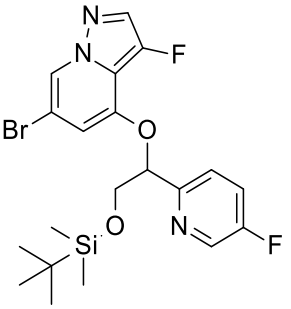


A 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (6,53 g, 24,06 mmol) en THF (50,00 ml) se le añade NaH al 60 % (0,96 g, 24,06 mmol) a 0 °C bajo N_2. Después de agitarse a 0 °C por 0,5 horas, se le añade a la mezcla 5,7-dicloroimidazo[1,2-a]piridina (3 g, 16,04 mmol). La reacción se agita a Ta por 2 horas bajo N_2. La reacción se inactiva con H_2O (50 ml), entonces se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 50 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE/EtOAc (5:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (2,5 g, 36,93 %). ES/MS *m/z* 422,2. $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos en se preparan esencialmente como se describe para *terc*-butil-[2-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-dimetil-silano mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 28

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
235[1]	7-cloro-5-[(5-fluoro-2-piridil)-(1-metoxiciclopropil)metoxi] imidazo [1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		373,1

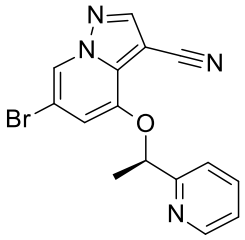
236[2]	[2-(6-bromo-3-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-terc-butil-dimetil-silano		(^{79}Br/^{81}Br) 484,1/486,1

1 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (10:1 a 5:1).

2 Purificado por cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 0 % a 100 % de ACN en H2O (0,1 % de $NH_3.H_2O$).

Preparación 237

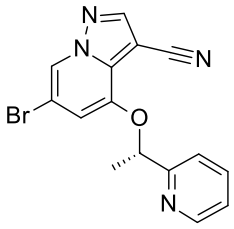
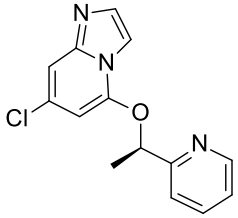
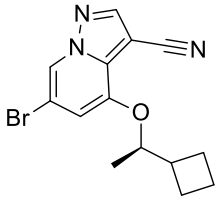
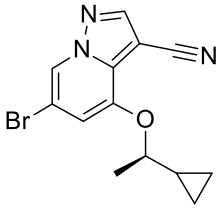
6-bromo-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo

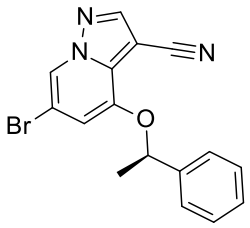
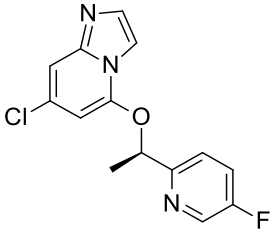
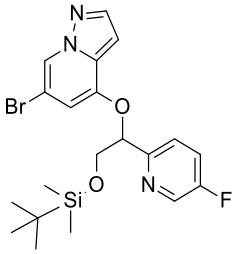


Una solución de 6-bromo-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (2,00 g, 8,40 mmol), (1S)-1-(piridin-2-il)etanol (1,14 g, 9,24 mmol) y PPh_3 (2,64 g, 10,08 mmol) en THF (20,0 ml) se agita durante 10 min a Ta bajo N_2. Se añadió gota a gota DEAD (1,76 g, 10,08 mmol) a la mezcla durante 10 min a Ta. Después de agitar la mezcla durante 2 horas adicionales a Ta, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (PE~3:1) para dar el compuesto del título como un aceite verde (1,48 g, 51,3 %). ES/MS *m/z* 343,0/345,0 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 6-bromo-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. La temperatura varió de 0 °C a Ta

Tabla 29

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
238	6-bromo-4-[(1S)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		343,0/ 345,0
239	7-cloro-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina		274,0
240	6-bromo-4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		320,1/ 322,1
241	6-bromo-4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		a

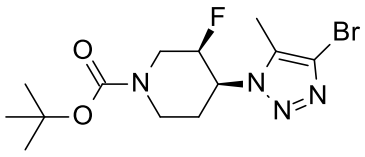
242	6-bromo-4-[(1R)-1-feniletoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		341,8/ 343,8
243	7-cloro-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina		292,0
244[1]	[2-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-terc-butil-dimetil-silano, isómero 2		468,0

1 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (15:1 a 10:1).

a ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 0,75 – 0,60 (m, 2H), 0,60 – 0,36 (m, 2H).

Preparación 245

(3R,4S)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

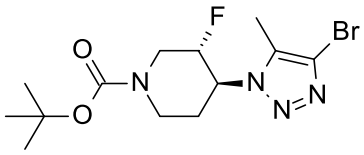
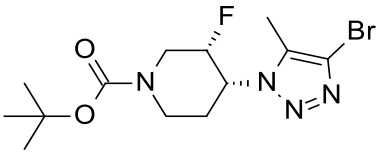
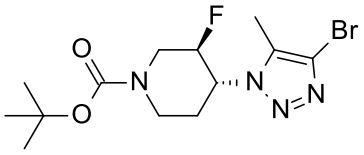
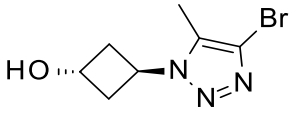


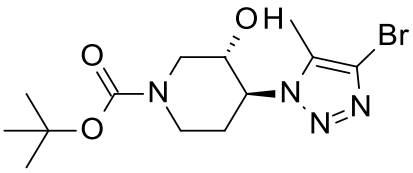
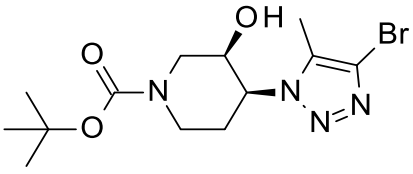
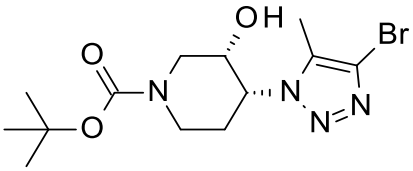
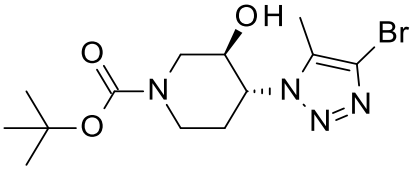
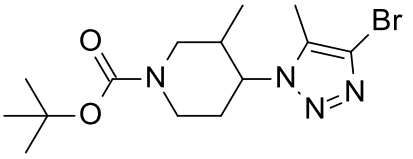
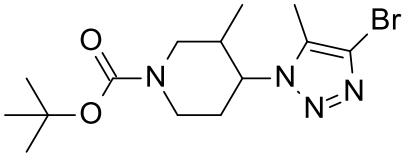
A (3R,4S)-3-fluoro-4-(5-metil-4-trimetilsilil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g) y SiO_2 (505,58 mg, 8,41 mmol) en ACN (15 ml) se le añade NBS (2,00 g, 11,22 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante 2 horas a 80 °C. Tras enfriar a Ta, la reacción se inactiva con H_2O. La suspensión se filtra y se

lava con EtOAc (2 x 5 ml). El filtrado se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con PE:EA (3:1) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 85,1 %) como un sólido blanco. ES/MS m/z ($^{79}Br/^{81}Br$) 363,0/365,0 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para (3R,4S)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado.

Tabla 30

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
246[1]	(3S,4S)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		($^{79}Br/^{81}Br$) 363,0/365,0
247[2]	(3S,4R)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		($^{79}Br/^{81}Br$) 404,0/406,0 $[M+H+ACN]^+$
248[1]	(3R,4R)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		($^{79}Br/^{81}Br$) 363,1/364,9
249[3]	(1r,3r)-3-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutan-1-ol		a

250[1]	(3S,4S)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 361,08/363,0
251[1]	(3R,4S)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 361,08/363,0
252[1]	(3S,4R)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 361,1/363,1
253[4]	(3R,4R)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 361,1/363,1
254[4]	(3RS,4RS)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 359,1/361,1
255[5]	(3RS,4SR)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 359,1,361,1

1 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (4:1).

2 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (3:1).

3 Purificado por cromatografía en gel de sílice que eluye con EA de 0 % a 100 % en heptano.

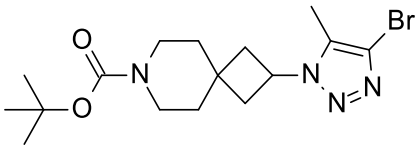
4 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (5:1).

5 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (5:1 a 4:1).

a ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,20 (s, 3 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,69 - 2,77 (m, 2 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 5,09 - 5,67 (m, 1 H).

Preparación 256

2-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

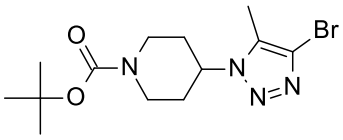


A 2-[4-(etoxicarbonil)-5-metil-1,2,3-triazol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (11,1 g, 29,3 mmol) en H_2O (100 ml) se le añade KOH (6,59 g, 117,3 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita por 2 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al ácido 1-(7-*terc*-butoxicarbonil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-carboxílico se le añade gota a gota Br_2 (6,95 g, 43,99 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita por 1 hora a Ta, entonces se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con $Na_2S_2O_3$ sat. (100 ml), salmuera (100 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,7 g, 75,35 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,84 –4,69 (m, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 3,38 – 3,30 (m, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,53 – 2,44 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 – 1,62 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Preparación 257

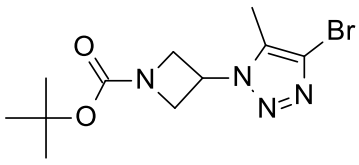
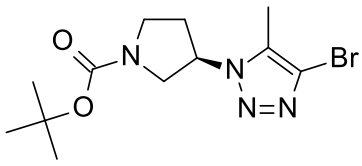
4-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

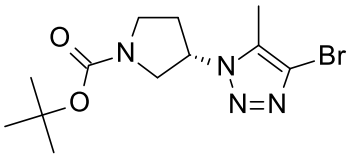
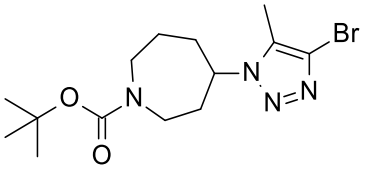
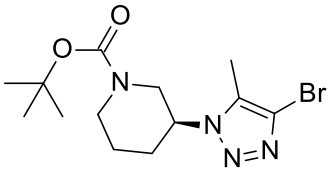
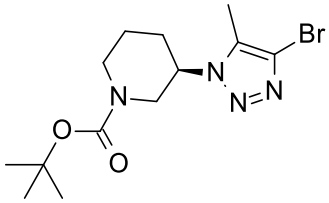
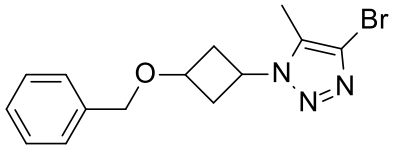
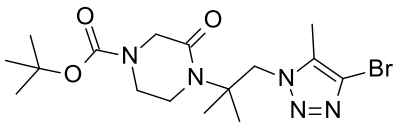
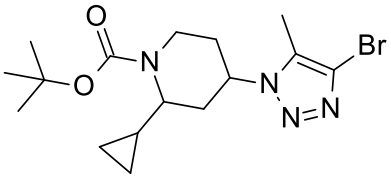


Se añadió en porciones Br_2 (154,00 mg, 0,96 mmol) a una solución agitada de ácido 1-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-5-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico (248 mg, 0,80 mmol) y KOH (54,00 mg, 0,96 mmol) en H_2O (6 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a Ta bajo N_2. Se produjo un precipitado, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2 x 15 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (190 mg, 69 %). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 345,2/347,2 $[M+H]^+$, que se usó directamente sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. La temperatura varió de 0 °C a Ta Se puede usar HBr/AcOH como solvente.

Tabla 31

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) $[M+H]^+$
258	3-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		317,1/ 319,1
259	(3R)-3-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		331,0/ 333,0

260	(3S)-3-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		331,1/ 333,1
261[1]	4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)azepano-1-carboxilato de terc-butilo		359,1/ 361,1
262	(3S)-3-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		345,2/ 347,2
263	(3R)-3-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		345,0/ 347,0
264[3]	Cis-1-(3-benciloxiciclobutil)-4-bromo-5-metil-triazol		a
265[4]	4-[2-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-1,1-dimetil-etil]-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo		415,8/ 417,8
266[5]	(2SR,4RS)-4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-2-ciclopropil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		385,1/ 387,1

1 Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18, 10 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

2 Cromatografía en columna de gel de sílice que eluye con PE:EtOAc (5:1).

3 Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18, 50 % a 80 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

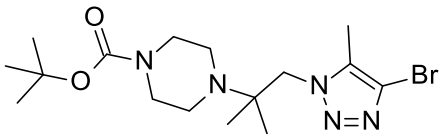
4 Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18, 40 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

5 Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18, 50 % a 55 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

a ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,40-7,34 (m, 4H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 5,14 – 5,06 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

Preparación 267

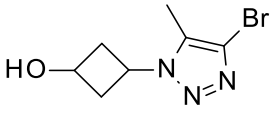
4-[2-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-1,1-dimetil-etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 4-[2-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)-1,1-dimetil-etil]-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,40 mmol) en THF (10,00 ml) se le añade gota a gota BH_3 (12,01 ml, 12,01 mol, 1 M en THF) a 0 °C bajo N_2. La reacción se agita por 2 horas a Ta, se enfría a 0 °C y se inactiva con MeOH (10 ml). La mezcla de la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con PE:EtOAc (4:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 54,8 %) como un aceite amarillo claro. ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 401,8/403,8 $[M+H]^+$.

Preparación 268

Cis-3-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)ciclobutanol

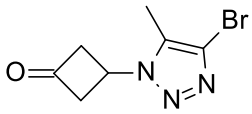


Una mezcla de 1-(3-benciloxiciclobutil)-4-bromo-5-metil-triazol (8,5 g, 26,38 mmol) y $FeCl_3$ (8,56 g, 52,76 mmol) en DCM (100 ml) se agita por 2 horas a 50 °C bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se diluye con H_2O (50 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con

salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4 y se filtran. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,00 g, bruto) como un sólido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,09 –4,99 (m, 1H), 4,55 –4,42 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,48 –2,37 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

Preparación 269

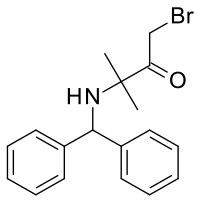
3-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)ciclobutanona



Una mezcla de 3-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)ciclobutanol (4,00 g, 17,23 mmol) y Dess-Martin (10,97 g, 25,85 mmol) en DCM (40 ml) se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La mezcla se diluye con H_2O (100 ml), se extrae con EtOAc (3 x 100 ml), se lava con salmuera (2 x 100 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, 20 % a 40 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 52,96 %) como un sólido blanco. ES/MS *m/z* (^{79}Br/^{81}Br) 229,9/231,9 $[M+H]^+$.

Preparación 270

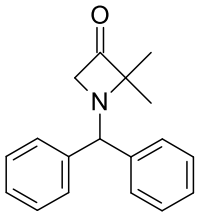
1-bromo-3-[(difenilmetil)amino]-3-metilbutan-2-ona



Una mezcla de 3-[(difenilmetil)amino]-3-metilbutan-2-ona (700,00 mg, 2,62 mmol) y Br_2 (418,39 mg, 2,62 mmol) en HBr en AcOH (40 %, 6,00 ml) se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$/hielo (300 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (1 x 300 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg) como un sólido amarillo que se usa sin purificación adicional. ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) 346,0/348,0 $[M+H]^+$.

Preparación 271

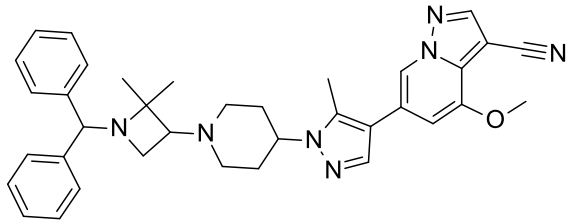
1-(difenilmetil)-2,2-dimetilazetidin-3-ona



Una mezcla de 1-bromo-3-[(difenilmetil)amino]-3-metilbutan-2-ona (2,10 g, 6,07 mmol) y $NaHCO_3$ (764,21 mg, 9,10 mmol) en DMF (6,00 ml) y H_2O (1,50 ml) se agitó durante 12 horas a Ta bajo N_2. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O (3 x 80 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (2 x 80 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye un gradiente de 24 % a 27 % de ACN en H_2O para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,30 g, 75,4 %). ES/MS *m/z* 284,3 $[M+H_2O+H]^+$.

Preparación 272

6-(1-[1-[1-(difenilmetil)-2,2-dimetilazetidin-3-il]piperidin-4-il]-5-metilpirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo

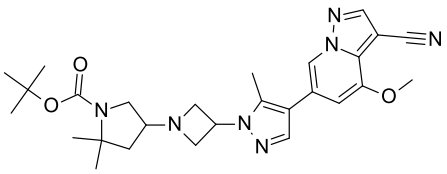
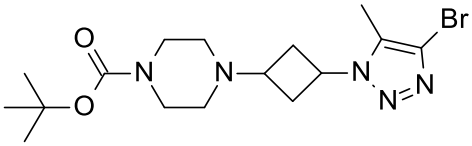


Una mezcla de 4-metoxi-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (300,00 mg, 0,89 mmol), 1-(fenilmetil)-2,2-dimetilazetidin-3-ona (473,29 mg, 1,78 mmol), AcOH (5,36 mg, 0,089 mmol) y $NaBH_3CN$ (140,11 mg, 2,23 mmol) en MeOH (4,00 ml) se agitó durante 12 horas a 50 °C bajo N_2. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (50 ml) a Ta y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 38 % a 40 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (400 mg, 76,57 %). ES/MS *m/z* 586,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 6-(1-[1-[1-(difenilmetil)-2,2-dimetilazetidin-3-il]piperidin-4-il]-5-metilpirazol-4-il)-4-metoxipirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y

el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado. La reacción también se puede inactivar con H_2O, y el filtrado se puede lavar con EtOAc.

Tabla 32

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
273	4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		506,4
274[1]	4-[3-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo		(^{79}Br/^{81}Br) 400,0/ 402,0

1 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con EA de 1 % a 50 % en PE.

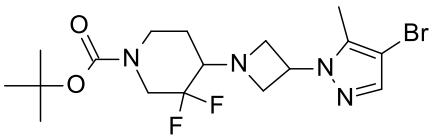
Preparación 275

4-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, isómero 1

y

Preparación 276

4-[3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, isómero 2

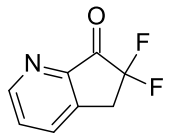


Los isómeros de 4- [3- (4-bromo-5-metilpirazol-1-il) azetidin-1-il] -3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g) se aíslan mediante HPLC

preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna, N--CHIRALPAK IG (Lote núm. IG30CS-VL001), 4,6 x 100 mm, 3,0 µm; que eluye con un gradiente de 10 % - 50 % de MeOH (20 mM de NH_3); velocidad de flujo: 2 ml/min 210 nm El $t_{(R)}$ del isómero 1 es 2,30 min con 100 % de ee como un sólido blanco (810 mg, 42,63 %); El $t_{(R)}$ del isómero 2 es 2,52 min con 100 % de ee como un sólido blanco (788 mg, 41,47 %).

Preparación 277

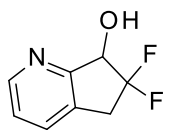
6,6-difluoro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-ona



Se añadió en porciones F-TEDA (23,95 g, 67,61 mmol) a una solución agitada de 5H,6H-ciclopenta[b]piridin-7-ona (3,00 g, 22,53 mmol) y Na_2SO_4 (16,00 g, 112,64 mmol) en ACN (30 ml) a Ta bajo N_2, y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE/EtOAc (3:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,2 g, 57,73 %). ^{1}H NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 8,88 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 3,75 (t, 2H).

Preparación 278

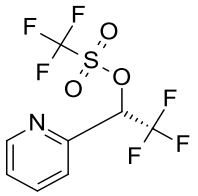
6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol



Una solución agitada de 6,6-difluoro-3H,4H,5H-ciclopenta[b]piridin-7-ona (1 g, 5,84 mmol) en MeOH (10 ml) se trata con $NaBH_4$ (220 mg, 5,82 mmol) y se agita por 2 horas a Ta bajo N_2. La mezcla de la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE/EtOAc (3:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg, 80 %). ES/MS *m/z* 172,0 $[M+H]^+$.

Preparación 279

Trifluorometanosulfonato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etilo

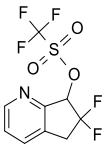


Se añade gota a gota Tf_2O (597,33 mg, 2,12 mmol) a 0 °C a una solución agitada de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanol (250 mg, 1,41 mmol) y TEA (428,47 mg, 4,23 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agita durante 4 horas a Ta bajo N_2. La mezcla se diluye con H_2O (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (280 mg, bruto). El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 309,8 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describió para trifluorometanosulfonato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la

finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado.

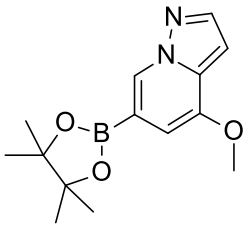
Tabla 33

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
280[1]	Trifluorometanosulfonato de 6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilo		304,0

1 Los extractos se concentran bajo vacío, y no se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, ni se filtran.

Preparación 281

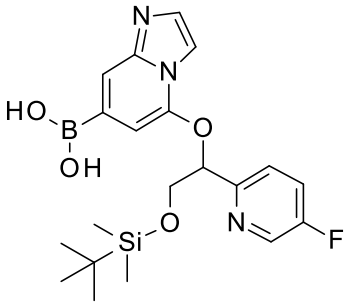
4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina



A 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (5,00 g, 22,02 mmol) y bis(pinacolato)diboro (6710,27 mg, 26,43 mmol) en dioxano (10 ml) se le añade KOAc (6,48 g, 66,06 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (322,25 mg, 0,44 mmol, 0,02 equiv.) a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se agita por 2 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla se lleva adelante sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 275,1 [M+H]+.

Preparación 282

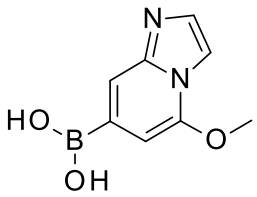
Ácido [5-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]borónico



Una mezcla de terc-butil-[2-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-dimetil-silano (1,8 g, 4,27 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,62 g, 6,40 mmol), KOAc (1,05 g, 10,67 mmol) y XPhos (0,24 g, 0,51 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,39 g, 0,427 mmol) en dioxano (20 ml) se agita a 80 °C durante 2 horas bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se lleva adelante a la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 432,1 $[M+H]^+$.

Preparación 283

Ácido 5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico

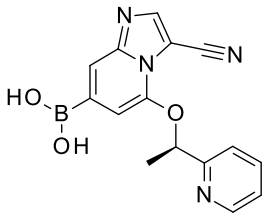
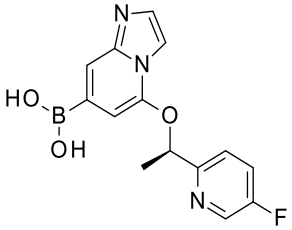
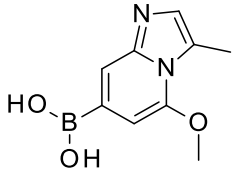


Una mezcla agitada de 7-cloro-5-metoxiimidazo [1,2-a]piridina (1,00 g, 5,48 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,67 g, 6,57 mmol) en 1,4-dioxano se trata con KOAc (1,61 g, 16,43 mmol) y Xphos Pd G4 (0,05 g, 0,06 mmol) a Ta bajo N_2 y se agita durante 8 horas a 80 °C. La mezcla se diluye con H_2O (100 ml), se acidifica a pH 4 con HCl ac. (1 N), y se extrae con *i*-PrOH:$CHCl_3$ (3:1) (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos

combinados se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido rosa claro (1,4 g, bruto). ES/MS *m/z* 193,0 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para ácido 5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. El catalizador también puede ser XPhos Pd G4.

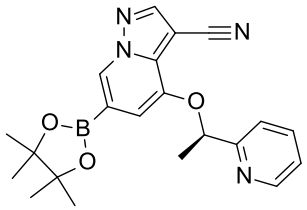
Tabla 34

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
284	Ácido 3-ciano-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico		308,9
285	Ácido [5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]borónico		302,0
286[1]	Ácido (5-metoxi-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)borónico		207,1

1 Se usan Xantphos Pd G4 0,1 eq y X-Phos 0,2 eq

Preparación 287

4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo

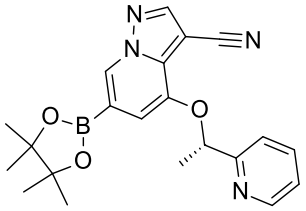
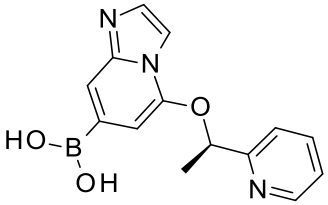
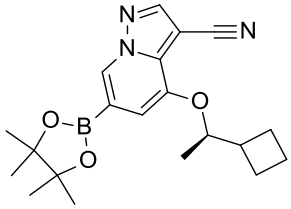
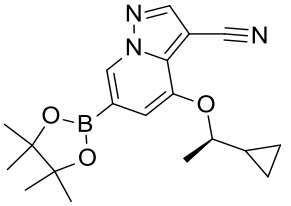
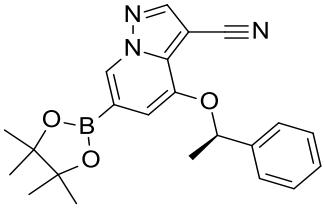
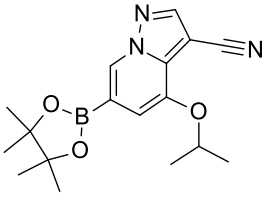


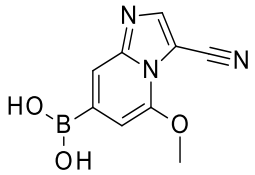
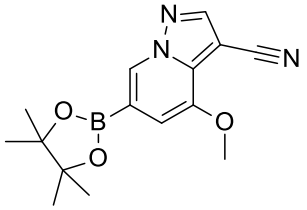
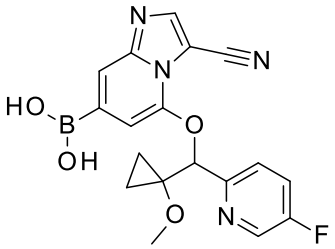
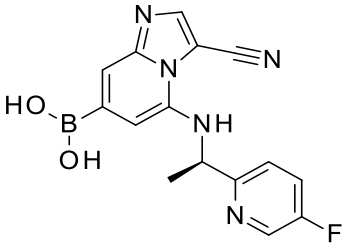
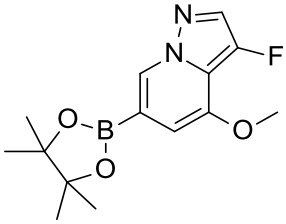
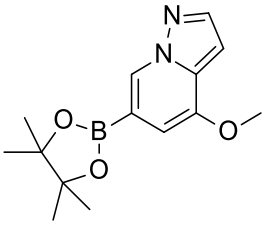
Una solución agitada de 6-bromo-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (1,40 g, 4,08 mmol), KOAc (1,20 g, 12,24 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,24 g, 4,90 mmol) en dioxano (20,00 ml) en N_2 se trata con $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0,17 g, 0,20 mmol), y la mezcla se agita durante 2 horas a 100 °C bajo N_2. La mezcla se filtra, la torta del filtro se lava con EtOAc (3 x 20 ml), y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido negro (2,5 g, bruto), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 391,3 $[M+H]^+$.

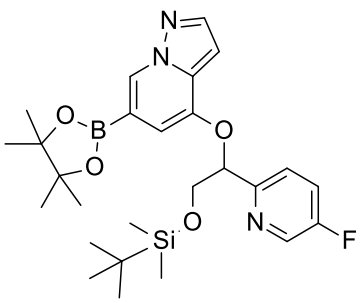
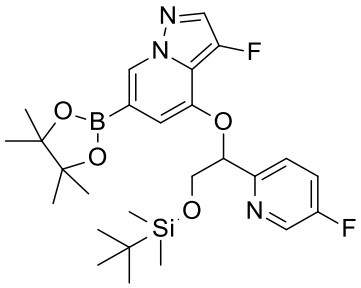
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. La temperatura varió de 80 °C a 100 °C. La base también puede ser KF. El catalizador también puede ser $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(dppf)Cl_2$ y se puede usar solo o en combinación con XPhos Pd G4.

Tabla 35

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

288	4-[(1S)-1-(piridin-2-il)etoxi]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		309,1
289[1]	Ácido 5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico		284,3
290[2]	4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		368,2
291[1]	4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		354,2
292[1]	4-[(1R)-1-feniletoxi]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		390,2
293[3]	4-isopropoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		246,0

294[4]	Ácido (3-ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)borónico		218,0
295[5]	4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		300,2
296[1]	Ácido [3-ciano-5-[(5-fluoro-2-piridil)-(1-metoxiciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]borónico		383,0
297	Ácido [3-ciano-5-[[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]borónico		326,1
298	3-fluoro-4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina		293,2
299	4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina		275,2

300	*terc*-butil-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-etoxi]-dimetil-silano, isómero 2		514,3
301	terc-butil-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-[3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-etoxi]-dimetil-silano, isómero 2		532,4

1 La mezcla se usó directamente sin purificación adicional.

2 La mezcla se filtró, se lavó con 1,4-dioxano, se concentró bajo presión reducida, y se usó directamente sin purificación adicional.

3 La mezcla de reacción se filtró y se purificó con cromatografía C18 de fase inversa.

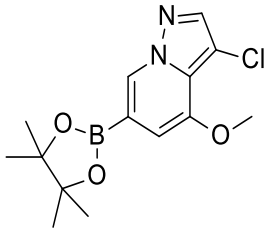
4 Tras el procesamiento, las capas orgánicas se combinan, y se lavan con H_2O. La capa acuosa se acidifica a pH 3-4 con HCl conc. El precipitado se recolecta por filtración, se lava con agua, y se seca al vacío.

5 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE/EtOAc (20:1 a 3:1).

a El material se usa sin purificación adicional.

Preparación 302

3-cloro-4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

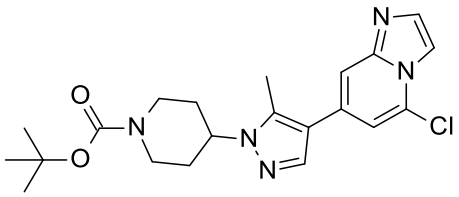


Una mezcla de 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (5,06 g, 18,46 mmol) y NCS (2,47 g, 18,46 mmol) en

$CHCl_3$ (5 ml) se calienta a 50 °C durante 1 hora. Tras enfriar a Ta, la reacción se lava con H_2O, NaHCO3 sat. ac., salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. El filtrado se concentra para proporcionar el compuesto del título (5,79 g, 18 mmol) como un sólido marrón claro. ES/MS m/z 227,0 $[M+H-C6H12]^+$.

Preparación 303

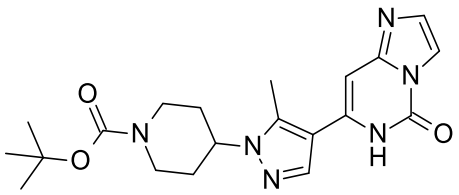
4-[4-(5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 7-bromo-5-cloroimidazo[1,2-a]piridina (700,0 mg, 3,02 mmol) y 4-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (946,7 mg, 2,41 mmol) en dioxano/H_2O (4:1, 10,0 ml) se le añade $Pd(PPh_3)_4$ (349,4 mg, 0,30 mmol) y KF (527,0 mg, 9,07 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita por 2 horas a 100 °C bajo N_2. La mezcla resultante se filtra, la torta del filtro se lava con EtOAc (3 x 100 ml). El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice que eluye con PE:EtOAc (1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (700 mg, 55,6 %). ES/MS m/z 416,2 $[M+H]^+$.

Preparación 304

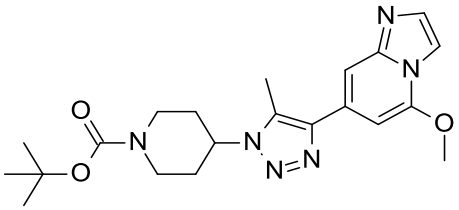
4-[5-metil-4-(5-oxo-6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(6H)-ona (300 mg, 1,77 mmol), 4-(5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, 2,65 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (127 mg, 0,27 mmol) y K_3PO_4 (1,13 g, 5,31 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se trata con $Pd_2(dba)_3$ (243 mg, 0,27 mmol) y se rocía con N_2 por 5 min. La reacción se sella y se somete a reflujo durante la noche. Tras enfriar a Ta, la reacción se diluye con H_2O y se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2O, seguido de salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran hasta obtener un aceite amarillo. El aceite se disuelve en DCM y se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con MeOH de 0 % a 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 1,18 mmol, 66,7 %) como un sólido. ES/MS m/z 399,2 $[M+H]^+$.

Preparación 305

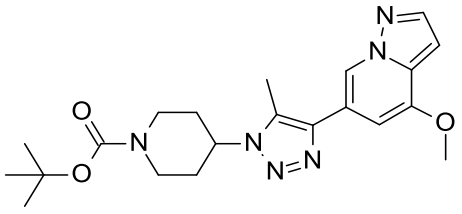
4-(4-[5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,60 g, 4,63 mmol), ácido 5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico (1,33 g, bruto), K_2CO_3 (1,92 g, 13,90 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,27 g, 0,23 mmol), dioxano (8 ml) y H_2O (2,00 ml) se agitó durante 8 horas a 90 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió a Ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H_2O (50 ml), y después con salmuera (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (3:1 a 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (520 g, 18,2 %). ES/MS *m/z* 413,3 $[M+H]^+$.

Preparación 306

4-[4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

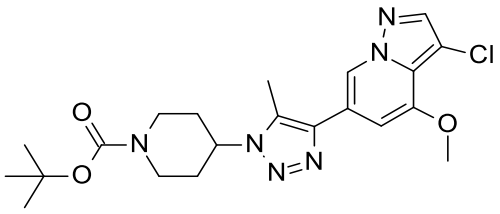


A 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (5 g, 18,24 mmol) y 4-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,93 g, 20,06 mmol) en dioxano (80 ml) y agua (20 ml) se le añade K_2CO_3 (7,56 g, 54,72 mmol) y $Pd(DtBPF)Cl_2$ (0,24 g, 0,36 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante la noche a 80 °C. Tras enfriar a Ta, la mezcla resultante se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavan con salmuera (2 x 80 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice que eluye con un gradiente de EtOAc de 30 % a 60 % en PE para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (4,5 g, 59,8 %). ES/MS *m/z* 413,2 $[M+H]^+$.

Preparación 307

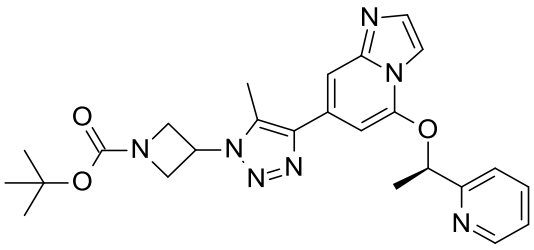
4-[4-(3-cloro-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 4-(4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,1 g, 39,02 mmol) en $CHCl_3$ (50 ml) se trata con PPTS (981 mg, 3,90 mmol) seguido de NCS (5,21 g, 39,02 mmol). La reacción se agita a 40 °C por 95 min. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (17,7 g, 101 %) como un sólido incoloro. ES/MS *m/z* 391,2 $[M+2H\text{-}tBu]^+$.

Preparación 308

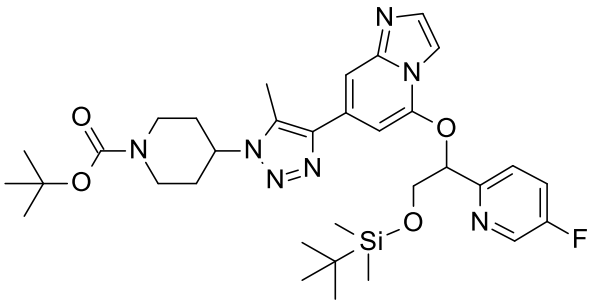
3-[5-metil-4-[5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]triazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Al ácido 5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico (1,00 g, 3,53 mmol), 3-(4-bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,23 g, 3,89 mmol) y K_2CO_3 (1,46 g, 10,60 mmol) en dioxano (8,00 ml) y H_2O (2,00 ml) se le añade $Pd(PPh_3)_4$ (0,41 g, 0,35 mmol) a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se agita a 100 °C por 2 horas bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, que eluye con un gradiente de MeOH de 5 % a 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (550 mg, 32,74 %). ES/MS *m/z* 476,1 $[M+H]^+$.

Preparación 309

4-[4-[5-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

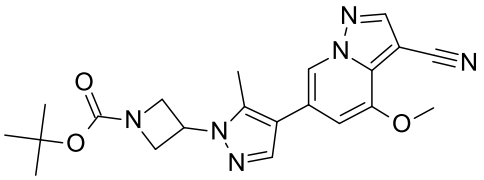


Una mezcla de ácido 5-[2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico (1,6 g, 3,71 mmol), 4-(4-bromo-5-metil-

1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,41 g, 4,08 mmol), K_2CO_3 (1,54 g, 11,13 mmol), $Pd(DtBPF)Cl_2$ (242 mg, 0,37 mmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (5 ml) se agita a 80 °C por 2 horas bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (1:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1,2 g, 49,63 %). ES/MS *m/z* 652,4 $[M+H]^+$.

Preparación 310

3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]iridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

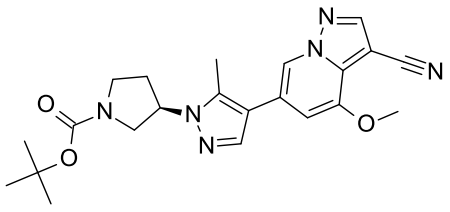
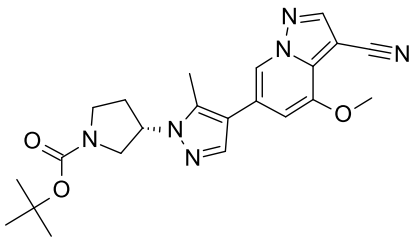


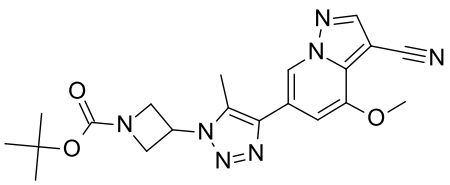
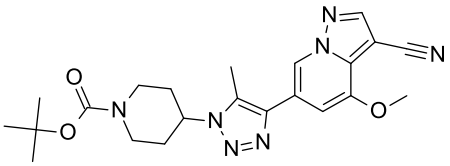
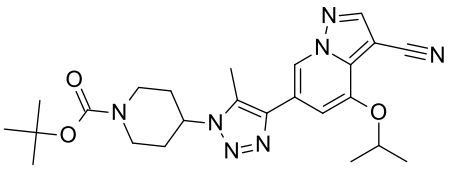
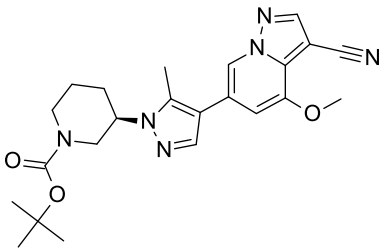
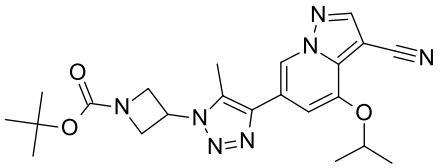
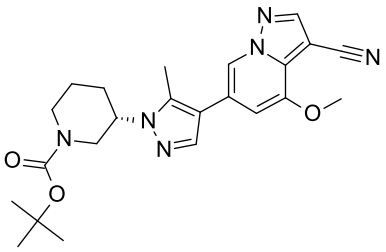
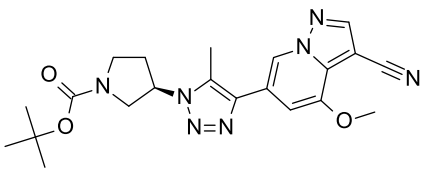
Una solución agitada de 3-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,50 g, 7,91 mmol) y 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (2,37 g, 7,91 mmol) en dioxano:H_2O (80 ml:20 ml) se trató con K_2CO_3 (3,28 g, 23,72 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,09 g, 0,08 mmol) a Ta bajo N_2, y la mezcla se agita durante la noche a 100 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió a Ta, la reacción se inactivó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de PE:EtOAc (10:1-1:1) para dar el

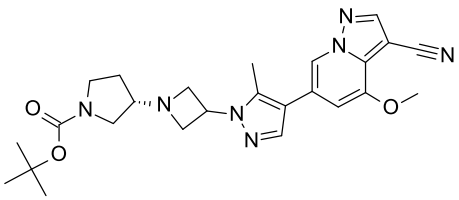
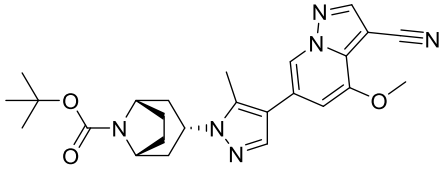
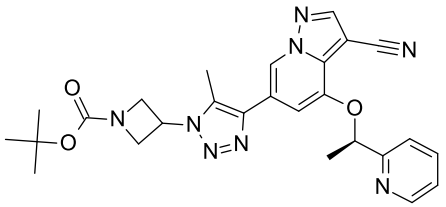
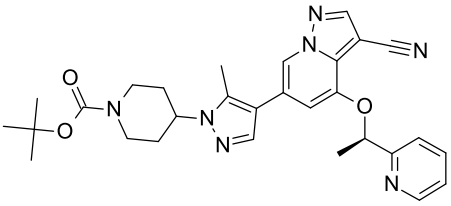
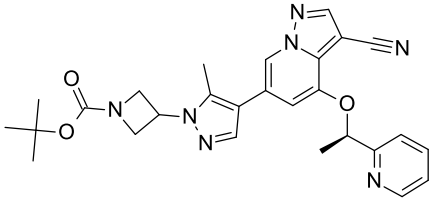
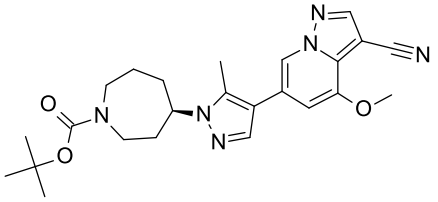
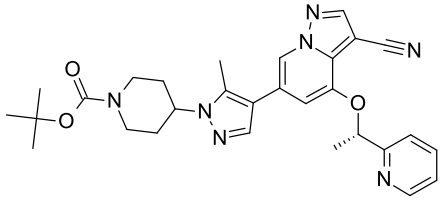
compuesto del título como un sólido blanco (1,88 g, 58,21 %). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 8,61-8,51 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,41-5,26 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

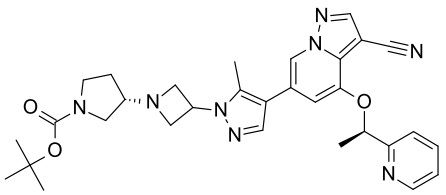
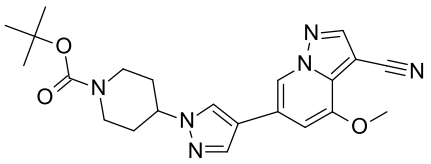
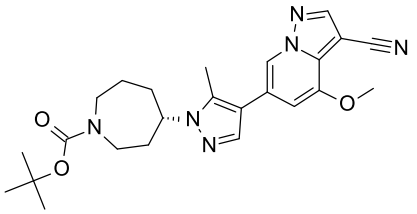
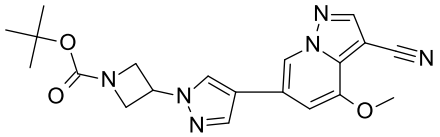
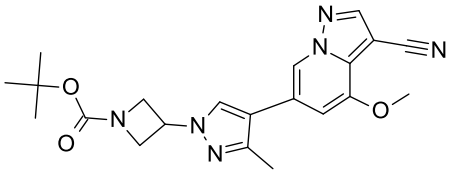
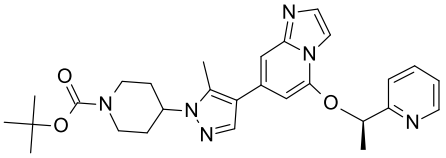
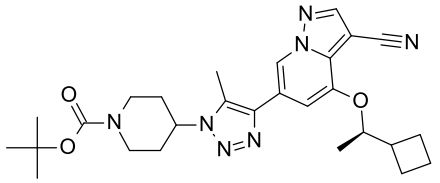
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. La temperatura varió de 80 °C a 100 °C. El solvente también puede ser tolueno: H_2O. La base también puede ser KOAc, K_3PO_4, o KF. El catalizador también puede ser CsF, $Pd(AcO)_2$, PCy_3, $Pd(dppf)Cl_2$ DCM, $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ o $Pd(dppf)Cl_2$, solo o en combinación con X-Phos o Xphos Pd G4. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo sin un catalizador. La mezcla también se puede extraer con PE y $CHCl_3$: *i* -PrOH.

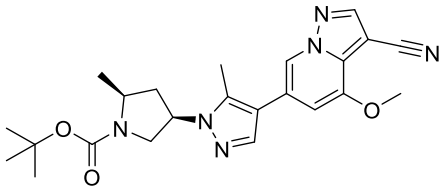
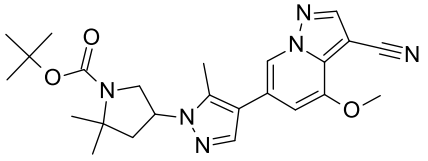
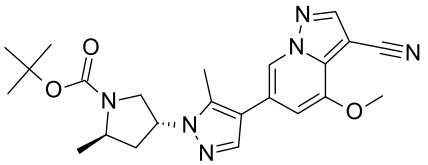
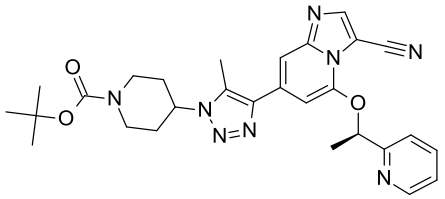
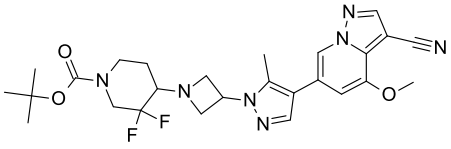
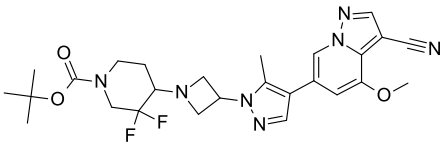
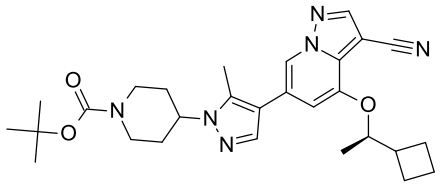
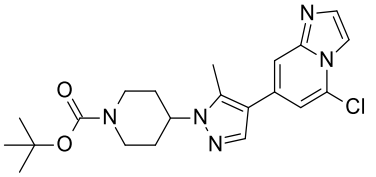
Tabla 36

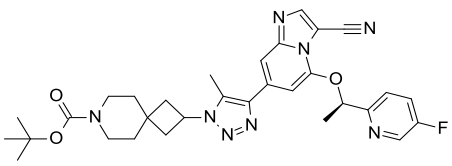
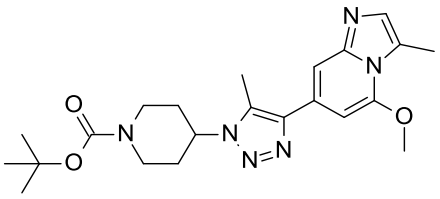
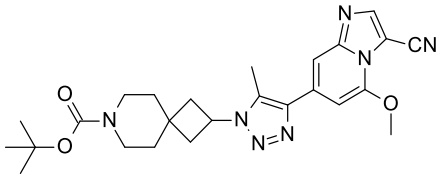
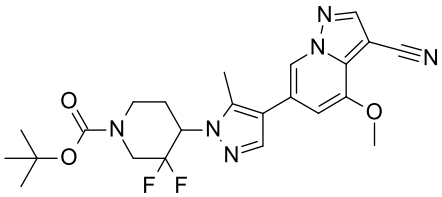
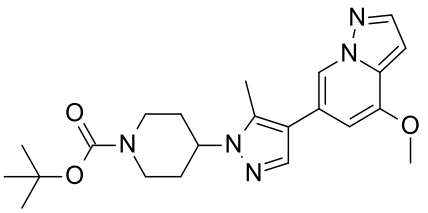
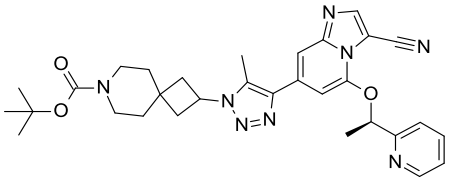
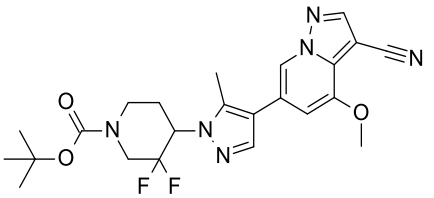
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
311	(3R)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		423,2
312	(3S)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		423,1

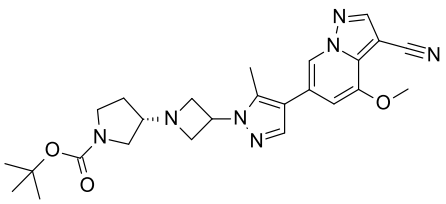
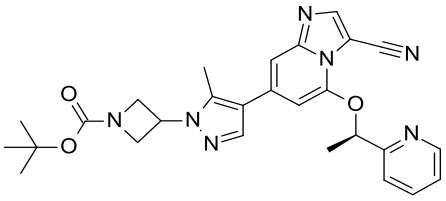
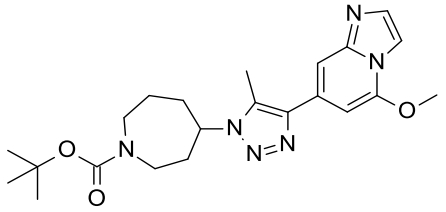
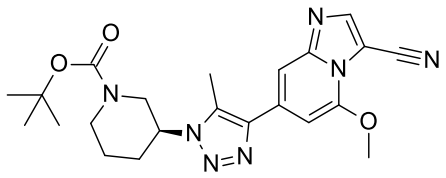
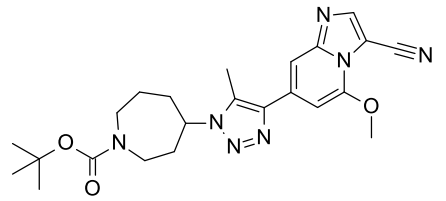
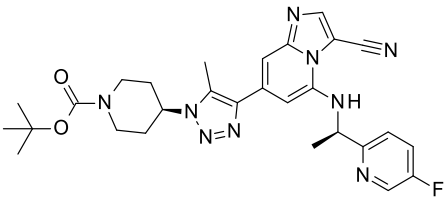
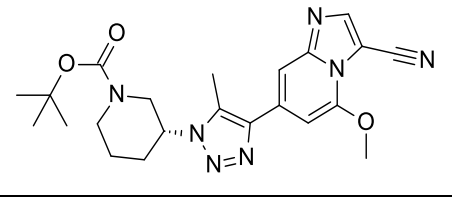
313	3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1- carboxilato de terc-butilo		410,3
314[1]	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1- carboxilato de terc-butilo		438,2
315	4-(4-[3-ciano-4-isopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		466,3
316	(3R)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		437,3
317[2]	3-(4-[3-ciano-4-isopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		
318	(3S)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		437,1
319[3]	(3R)-3-(4-(3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		424,3

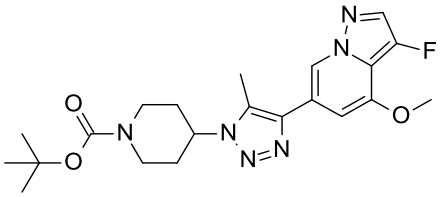
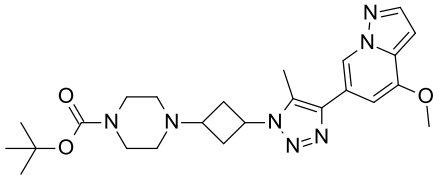
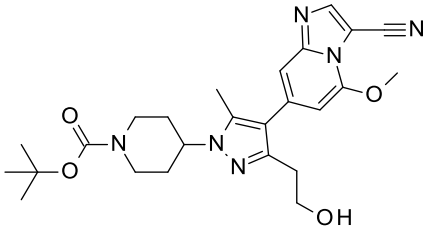
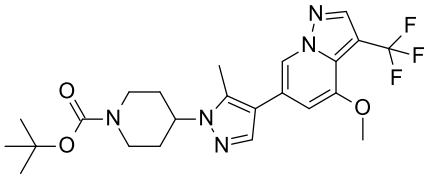
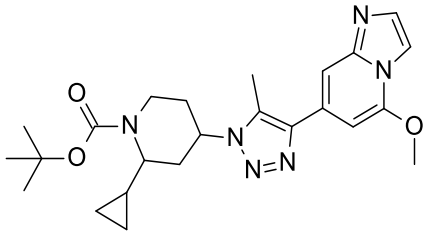
320[4]	(3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-ilo]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		478,4
321	(1R,3s,5S)-3-(4-(3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-8-azabiciclo[3,2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo		
322	3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		501,4
323[5]	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol- 1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		528,4
324[5]	3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		500,3
325	(4R)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azepano-1-carboxilato de terc-butilo		451,1
326[6]	4-(4-[3-ciano-4-[(1S)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		528,3

327	(3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		569,4
328	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		423,3
329	(4S)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azepano-1-carboxilato de terc-butilo		451,2
330	3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		339,3
331	3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-3-metilpirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		a
332	4-(4-[5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		503,2
333	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		506,3

334	(2S,4R)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		437,3
335	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		451,2
336[2]	(2R,4R)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		437,20
337[7]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		504,3
338	4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 1		528,2
339	4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		528,3
340	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		449,2[b]
341[8]	4-[4-(5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		416,2

342[2]	2-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo		587,2
343[9]	4-[4-(5-metoxi-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		427,2
344[10, 11]	2-[4-(3-ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo		478,2
345[13]	4-[4-(3-ciano-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		473,3
346[14]	4-[4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		412,2
347[15]	2-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo		569,0
348[13]	4-(4-(3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo		473,3

349[16]	(3S)-3-[3-[4-(3-ciano-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]azetidina-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		478,3
350[1]	3-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		500,1
351[17]	4-[4-(5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]azepano-1-carboxilato de terc-butilo		c
352[18]	(3S)-3-[4-(3-ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		438,1
353[10, 21]	4-[4-(3-ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]azepano-1-carboxilato de terc-butilo		452,3
354[10, 19, 20]	4-[4-[3-ciano-5-[[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		546,3
355[10, 21, 18]	(3R)-3-[4-(3-ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		438,3

356[22, 23]	4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		431,2
357[23]	4-[3-[4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo		468,3
358[24]	4-[4-(3-ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-(2-hidroxietil)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		481,3
359[25]	4-[4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		424,8 [M+H-C4H8]$^+$
360[26]	(2SR,4RS)-2-ciclopropil-4-[4-(5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1- carboxilato de terc-butilo		453,2

1 TLC preparativa (EtOAc:PE = 1:1).

2 Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

3 Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18, ACN en H_2O (0,1 % de FA)

4 Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; ACN en H_2O (0,1 % de NH_3H_2O).

5 Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; ACN en H_2O.

6 Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna,C18, H_2O (0,1 % de FA)

7 Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de DCM:MeOH

8 Cromatografía en columna de gel de sílice que eluye con PE:EtOAc (1:2).

9 Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18, 40 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[10] Catalizador: $Pd(DtBPF)Cl_2$.

[11] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (1:1).

[13] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (4:1 a 1:2).

[14] Cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, que eluye con EtOAc de 10 % a 60 % en PE.

[15] TLC preparativa (EtOAc).

[16] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de DCM:MeOH (20:1).

[17] Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; 10 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[18] Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[19] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con EtOAc de 50 % a 100 % en PE.

[20] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de DCM:MeOH (20:1 a 12:1).

[21] Se usa Cs_2CO_3 como base.

[22] Se usa $Pd(DtBPF)Cl_2$ como catalizador

[23] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (2:1 a 1:1).

[24] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (2:1 a 1:1).

[25] Cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano.

[26] Cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; 10 % a 50 % de ACN en H_2O.

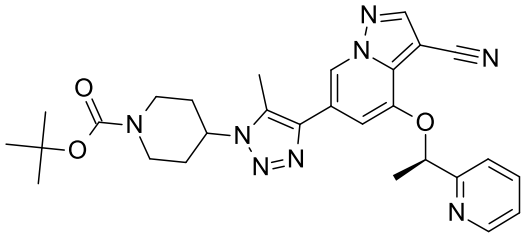
[a] 1H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,82 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,86 –3,73(m, 1H), 3,65–3,37 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,94 –1,81(m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,49 –1,14 (m, 4H).

[b] ES/MS m/z $[M+2H-tBu]^+$.

[C] ^{1}H NMR (300 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 8,59-8,49 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,24-5,11(m, 1H), 4,38-4,28(m, 2H), 4,22-4,12 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Preparación 361

4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil- 1-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

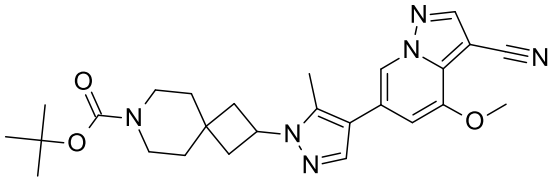


Una solución de 4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (500 mg, 1,28 mmol), 4-(4-bromo-

5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (487 mg, 1,41 mmol), K_2CO_3 (531 mg, 3,84 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (148 mg, 0,13 mmol), H_2O (2 ml) y dioxano (8 ml) se agita durante la noche a 100 °C bajo N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi- flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3). para dar el compuesto del título como un sólido marrón (354 mg, 52,27 %). ES/MS *m/z* 529,3 $[M+H]^+$.

Preparación 362

2-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

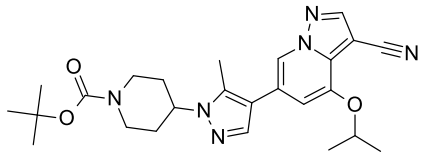
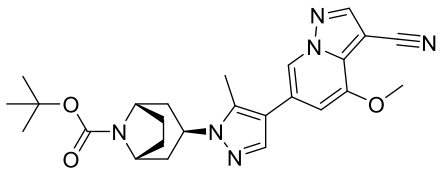
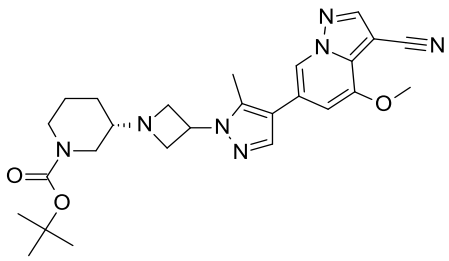


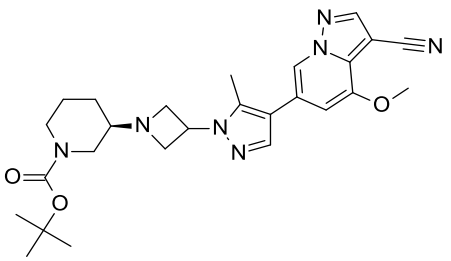
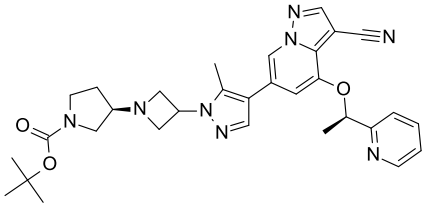
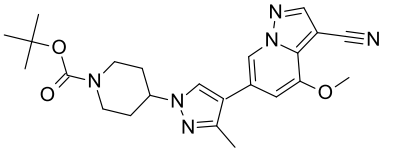
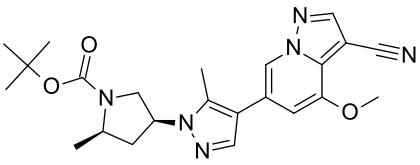
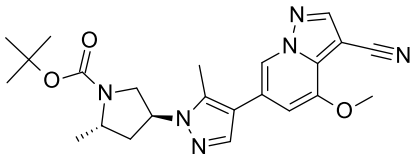
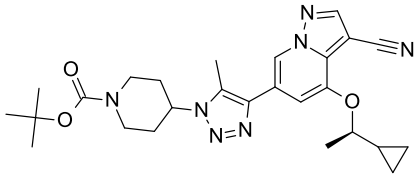
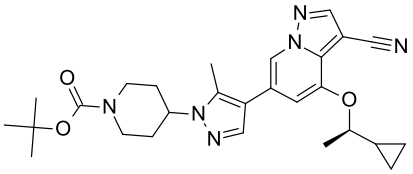
Una mezcla agitada de 2-(4-bromo-5-metilpirazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (200,00 mg, 0,52 mmol) y 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (171,24 mg, 0,57 mmol) en dioxano (4,00 ml) y H_2O (1 ml) se trató con K_2CO_3 (215,77 mg, 1,56 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (120,27 mg, 0,10 mmol) en porciones a Ta bajo N_2. La mezcla se agita durante 2 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfría a Ta y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, que eluye

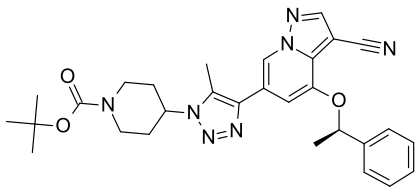
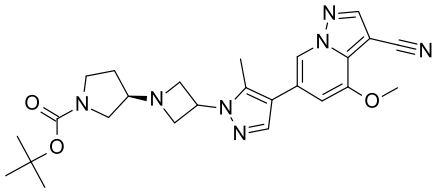
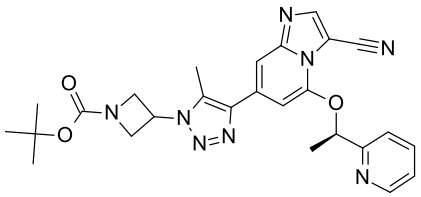
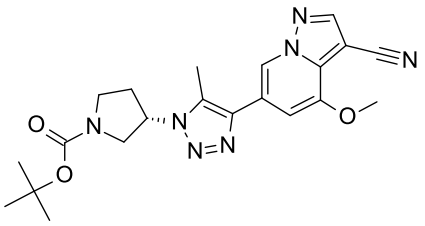
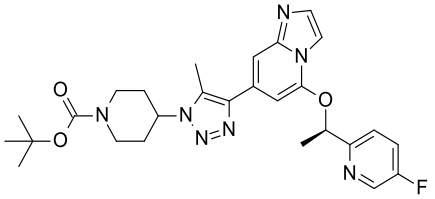
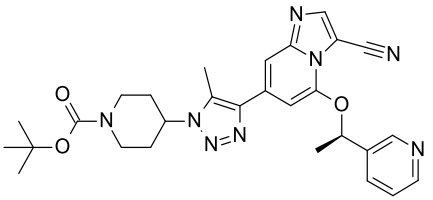
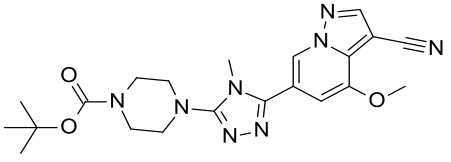
con un gradiente de PE:EtOAc (3:1 a 2:1), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (110 g, 44,3 %). ES/MS *m/z* 462,3 $[M\text{-}tBu+ACN+H]^+$.

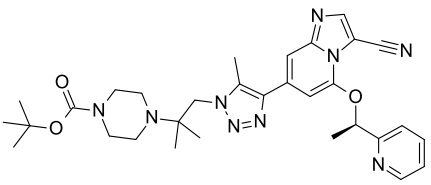
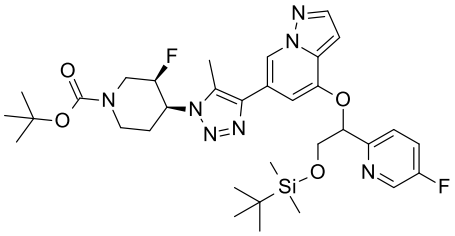
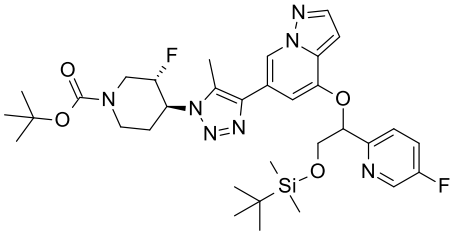
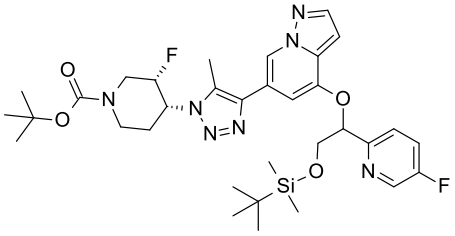
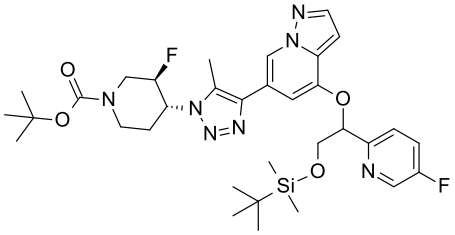
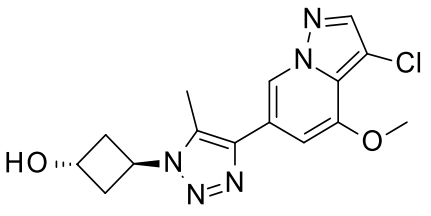
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 2-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados y el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. La temperatura varió de 80 °C a 100 °C. También se puede usar tolueno:H_2O como solvente. También se pueden usar $Pd(AcO)_2$, PCy_3, XPhos Pd G2, XPhos Pd G4, o $Pd(dppf)Cl_2$ como catalizador o no se puede usar ningún catalizador. También se puede usar K_3PO_4, KF o CsF como base. También puede usar $Pd(DtBPF)Cl_2$ como catalizador.

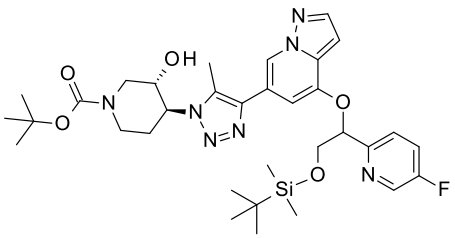
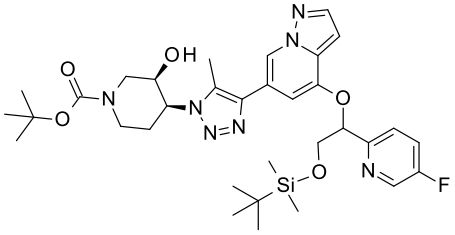
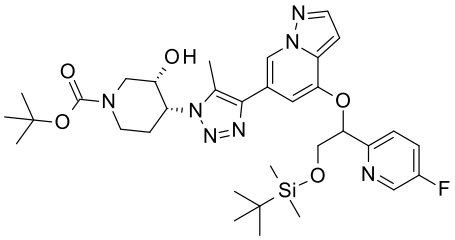
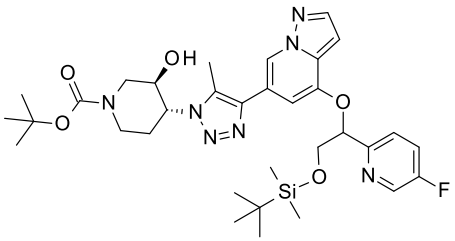
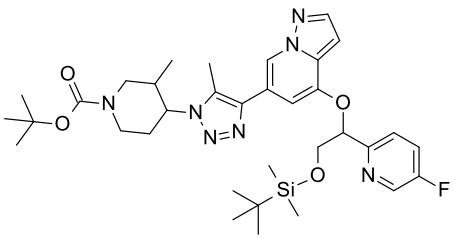
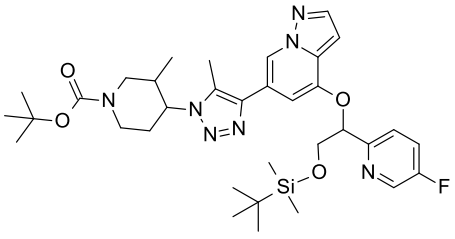
Tabla 37

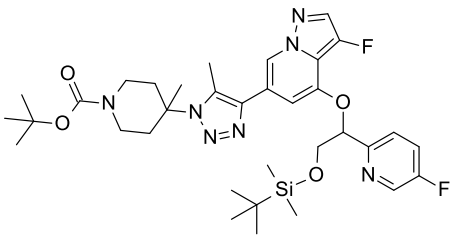
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
363[1]	4-[4-(3-ciano-4-isopropoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		465,3
364	(1R,3r,5S)-3-(4-(3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-8-azabiciclo[3,2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo		463,1
365	(3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-ilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		492,3

366	(3R)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-ilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		392,20
367	(3R)-3-[3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		569,3
368	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-3-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo		381,1 $[M\text{-}tBu +H]^+$
369	(2R,4S)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		437,3
370	(2S,4S)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		437,3
371	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		492,3
372	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		491,3

373	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-feniletoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		528,3
374[2]	(3R)-3-(3-(4-(3-ciano-4-metoxipirazolo [1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		478,3
375	3-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		501,3
376[3]	(3S)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		424,2
377	4-[4-[5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		
378[4]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		529,2
379[5]	4-[5-(3-ciano-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-metil-1,2,4-triazol-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo		439,2

380[5]	4-[2-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]-1,1-dimetil-etil] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo		586,3
381[6]	(3R,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		670,3
382[7]	(3S,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		670,3
383[8]	(3S,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil (dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil) etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		670,4
384[9]	(3R,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil) etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		670,4
385[10]	(1r,3r)-3-(4-(3-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)ciclobutan-1-ol		334,2

386[11]	(3S,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		668,3
387[12]	(3R,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		668,4
388[12]	(3S,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		668,3
389[13]	(3R,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		668,4
390[14]	(3RS,4RS)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil) silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5 a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		666,3
391[6]	(3RS,4SR)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		666,2

392[15]	4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-fluoro-pirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		684,5

1 Columna ISCO, que eluye con hexanos:EtOAc (10-100 %).

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de DCM:MeOH (20:1).

3 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con un gradiente de MeOH de 0 % a 10 % en DCM.

4 Purificado por TLC preparativa (EA)

5 Purificado por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

6 Purificado por TLC preparativa de PE:EtOAc (1:1).

7 Purificado por TLC preparativa (EA).

8 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (1:3).

9 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (2:3).

10 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con un gradiente de MeOH de 0 % a 10 % en DCM.

11 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EA (2:3).

12 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (1:1 a 1:2).

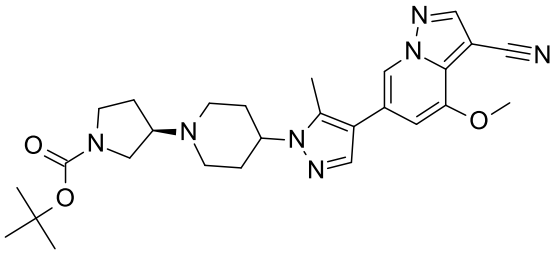
13 Purificado por cromatografía de fase inversa: columna C18; que eluye con 40 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4OH).

14 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (3:1).

15 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EA (2:1 a 1:1).

Preparación 393

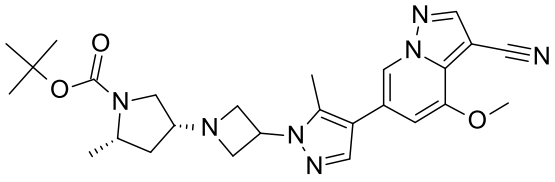
(3R)-3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato



Se añadió gota a gota (trifluorometanosulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato (10 ml, 8,32 mmol) durante 5 min a una solución agitada de 4-metoxi-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (400,00 mg, 1,18 mmol) y DIEA (307,36 mg, 2,37 mmol) en DCM (5,00 ml) a -60 °C bajo N_2. La mezcla se agitó durante 1 hora a Ta bajo N_2, se lavó con H_2O (3 x 20 ml), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con una gradiente de DCM: MeOH (9:1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (411 mg, 68,36 %). ES/MS *m/z* 506,3 $[M+H]^+$.

Preparación 394

(2S,4R)-4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidina-1-il]-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

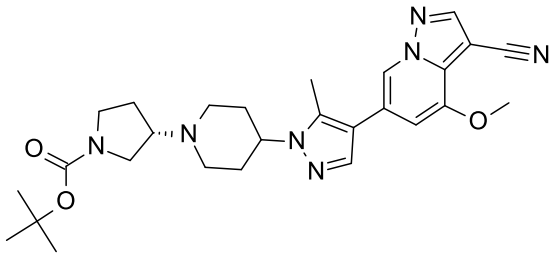


Se añade gota a gota Tf_2O (420,55 mg, 1,491 mmol) a una solución agitada de (2S,4S)-4-2-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300,00 mg, 1,491 mmol) y DIEA (577,94 mg, 4,472 mmol) en DCM (5,00 ml) a -70 °C bajo N_2 durante 1 hora. La solución de (2S, 4S)-2-metil-4- (trifluorometanosulfoniloxi) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo después se añade gota a gota a una solución agitada de 6-[1-(azetidin-3-il)-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA (400,00 mg, 0,95 mmol) y DIEA (367,20 mg, 2,84 mmol) en DCM (20,00 ml) a -70 °C bajo N_2. La solución se agita durante la noche a Ta, se inactiva

con H_2O (50 ml), y se extrae con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (80 mg, 17,18 %). ES/MS *m/z* 492,2 $[M+H]^+$.

Preparación 395

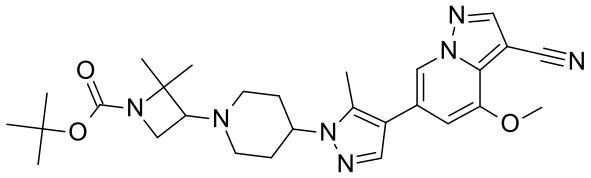
(3S)-3-(4-(4-(3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-metoxi-6-(5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (300,00 mg, 0,89 mmol), (3R)-3-(metanosulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,37 g, 8,92 mmol) y K_2CO_3 (369,75 mg, 2,68 mmol) en tolueno (3,00 ml) se agita durante 4 horas a 150 °C bajo N_2. La mezcla se enfría a Ta, se vierte en H_2O (20 ml), y se extrae con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaCl saturado ac. (50 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de DCM:MeOH (95:5-90:10) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (260 mg, 57,66 %). ES/MS *m/z* 506,4 $[M+H]^+$.

Preparación 396

3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]-2,2-dimetilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 6-(1-[1-[1-(difenilmetil)-2,2-dimetilazetidin-3-il]piperidin-4-il]-5-metilpirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (400,00 mg, 0,68 mmol), Boc_2O (447,11 mg, 2,05 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (287,69 mg) en MeOH (10,00 ml) se agitó durante 12 horas a Ta bajo H_2. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (2 x 30 ml), y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 30 % a 33 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (260 mg, 73,27 %). ES/MS *m/z* 520,4 $[M+H]^+$.

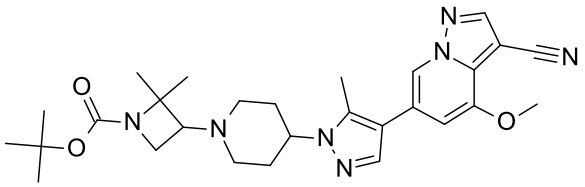
Preparación 397

3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]-2,2-dimetilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, isómero 1

y

Preparación 398

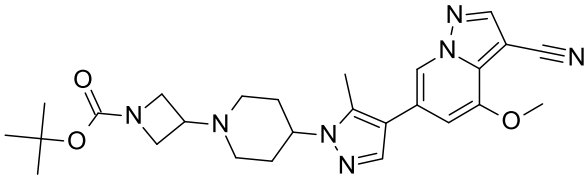
3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]-2,2-dimetilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, isómero 2



Los isómeros de 3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo [1,5-a]piridin-6-il] -5-metilpirazol-1-il) piperidin-1-il] -2,2-dimetilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (390,00 mg) se separan por cromatografía quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna, CHIRAL ART Celulosa-SB, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con un gradiente de 30 % de iPrOH en hexanos (10 mM de NH_3 MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min 254/220 nm; El $t_{(R)}$ del isómero 1 es 10,2 min (110 mg, 28,21 %) como un sólido blanco con 100 % de ee. El $t_{(R)}$ del isómero 2 es 12,7 min (120 mg, 30,77 %) como un sólido blanco con 99,6 % de ee. ES/MS *m/z* 520,4 $[M+H]^+$.

Preparación 399

3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

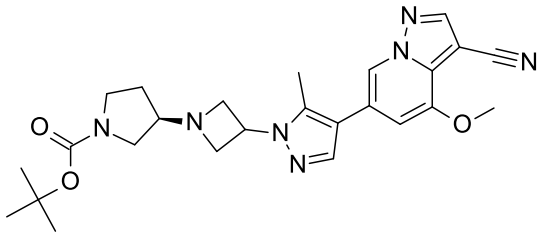


Se añade 3-oxoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (101,18 mg, 0,59 mmol) en MeOH (4,00 ml) a 4-metoxi-6-(5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (100,00 mg, 0,30 mmol) a Ta La solución se agita por 1 hora a 40 °C. Después la solución se enfría a Ta, se añade $NaBH_3CN$ (37,14 mg, 0,591 mmol) y la mezcla se agita durante 15 horas a Ta La mezcla se

diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H_2O (2 x 50 ml). El extracto orgánico se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye un gradiente de 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (130 mg, 89,5 %). ES/MS *m/z* 492,2 $[M+H]^+$.

Preparación 400

(3R)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-ilo]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

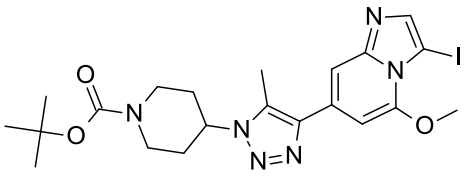


Se añadió 6-[1-(azetidin-3-il)-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (241 mg, 0,78 mmol) a una solución agitada de (3S)-3-(trifluorometanosulfoniloxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,3 ml, 0,78 mmol, 3,4 M en DCM) en DCM (5 ml) a -50 °C bajo N_2. Después la solución se agita durante 1 hora a -50 °C, se añade (3S)-3-(trifluorometanosulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo adicional (2,3 ml, 0,78 mmol, 3,4 M en DCM) y continua la agitación a -50 °C durante una hora adicional. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con H_2O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra

bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: C18; que eluye elución con un gradiente de 35 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (80 mg, 20,6 %). ES/MS *m/z* 478,4 $[M+H]^+$.

Preparación 401

4-(4-[3-yodo-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

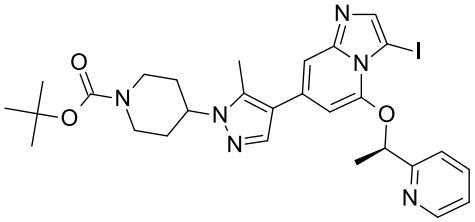
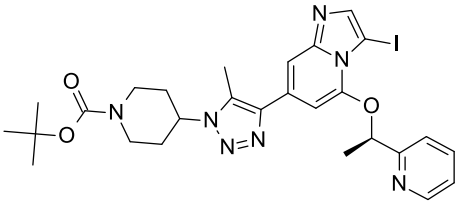
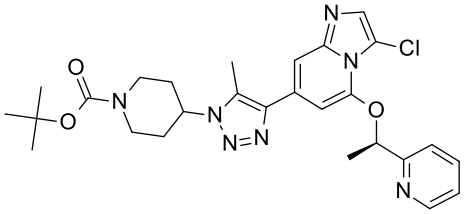
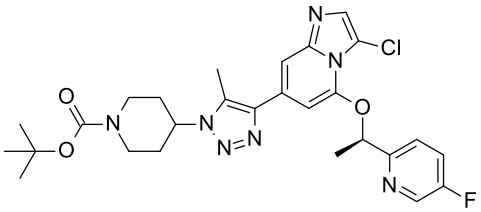


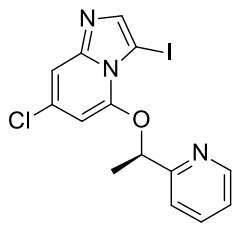
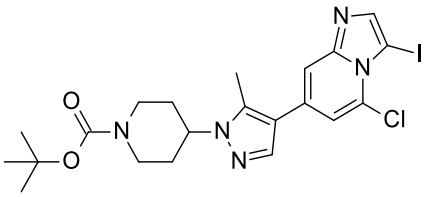
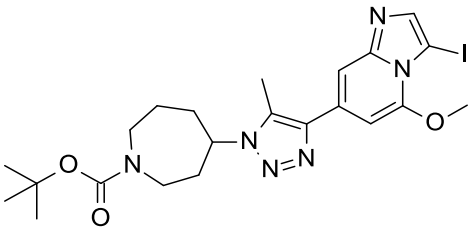
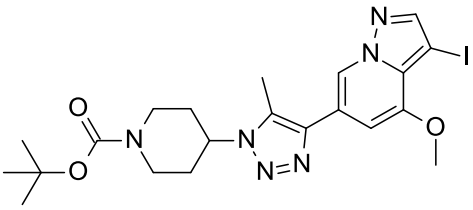
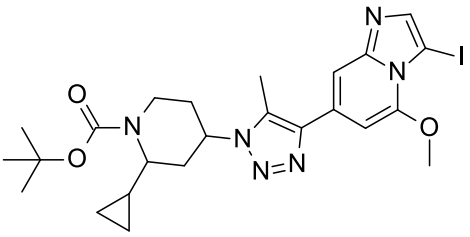
Una solución agitada a Ta de 4-(4-[5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,21 mmol) en DCM (6 ml) se trató con NIS (300 mg, 1,33 mmol) y se agitó durante 8 horas a Ta. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H_2O (20 ml), y después con salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título (820 mg, bruto), que se usa directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 539,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-[3-yodo-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las

reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado El compuesto también se puede clorar con NCS, o con 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona. La reacción se puede inactivar con Na_2SO_3, y la mezcla también se puede extraer con DCM. La temperatura varió de -60 °C a Ta

Tabla 38

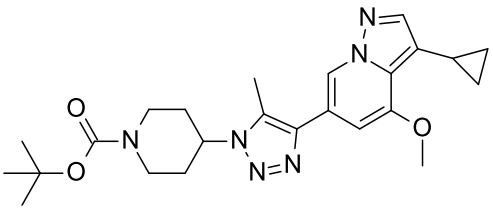
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
402	4-(4-[3-yodo-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		629,2
403	4-(4-[3-yodo-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		630,2
404	4-(4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		538,3
405	4-[4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		556,2

406	2-[(1R)-1-([7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-5-il]oxi)etil]piridina		400,0
407	4-[4-(5-cloro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		542,1
408	4-[4-(3-yodo-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]azepano-1-carboxilato de terc-butilo		553,0
409[1]	4-[4-(3-yodo-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		538,7
500	(2SR,4RS)-2-ciclopropil-4-[4-(3-yodo-5-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		579,0

1 Purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % de en heptano.

Preparación 501

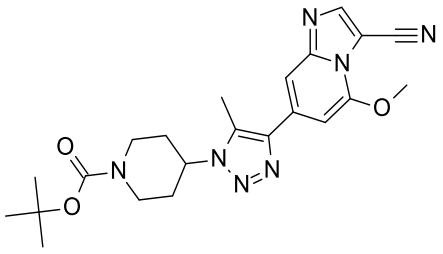
4-[4-(3-ciclopropil-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[4-(3-yodo-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,929 mmol) en tolueno:H2O 10:1 (6,6 ml) se le añade ácido ciclopropilborónico (160 mg, 1,86 mmol), K_3PO_4 (986 mg, 4,64 mmol), triciclohexilfosfano (57,3 mg, 0,204 mmol), y $PdOAc_2$ (22,9 mg, 0,102 mmol) y la mezcla se calienta a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar a Ta, la reacción se diluye con EtOAc (20 ml) y H_2O (20 ml), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa que eluye con un gradiente de ACN de 0 % a 100 % en H_2O para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 19 %). ES/MS m/z 452,9 $[M+H]^+$.

Preparación 502

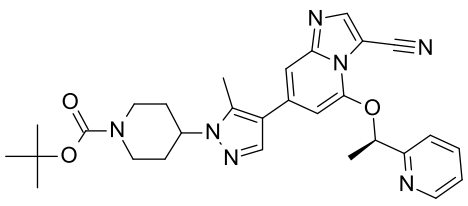
4-(4-[3-ciano-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

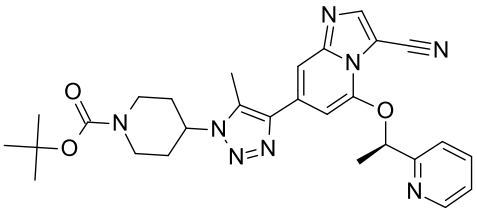
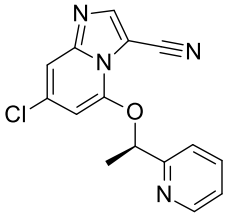
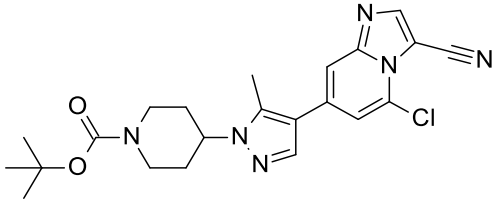
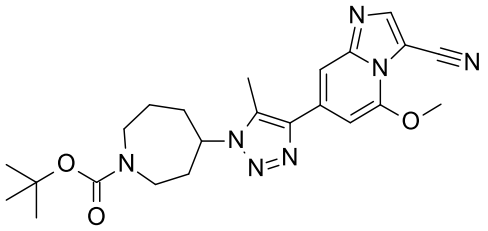
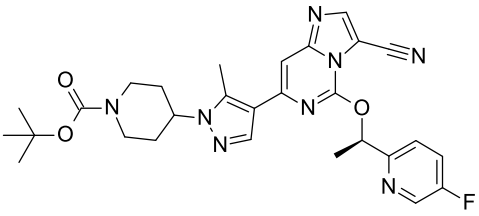
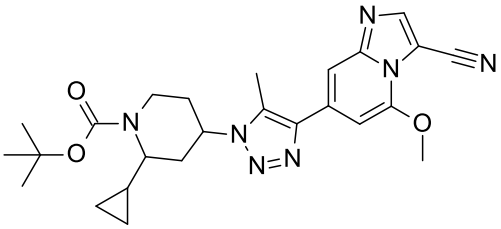


Una solución de 4-(4-[3-yodo-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, bruto), DMF (8,00 ml) y CuCN (173,01 mg, 1,93 mmol) se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo N_2. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se lavó primero con H_2O (20 ml), y a continuación se lavó con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 50 % al 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para obtener el compuesto del título (450 mg, 46 %). ES/MS *m/z* 438,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para el 4-(4-[3-ciano-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado. La temperatura varió de 80 °C a 100 °C. La reacción también se puede inactivar con H_2O o NH_4OH ac., y la mezcla se puede extraer con EtOAc o DCM.

Tabla 39

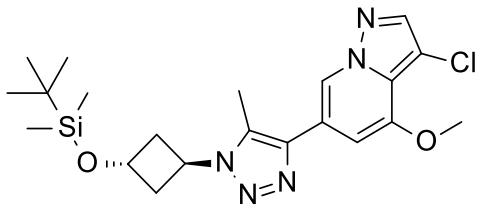
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
503	4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		528,4

504	4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		529,3
505	7-cloro-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		299,1
506	4-[4-(5-cloro-3-ciano-imidazo[1,2-a] piridin-7-il)-5-metil-pirazol-1-il] piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		441,1
507	4-[4-(3- ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a] piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il] azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo		452,0
508[1]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il] piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		547,2
509	(2SR,4RS)-4-[4-(3-ciano-5-metoxi-imidazo[1,2-a] piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]-2-ciclopropil- piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		478,2

1 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en DCM.

Preparación 510

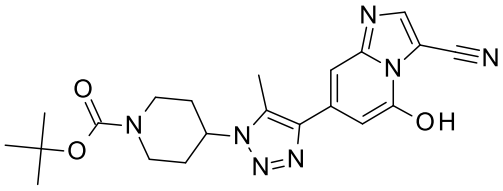
6-(1-((1r,3r)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-cloro-4-metoxipirazol[1,5-a]piridina



Una solución de (1r,3r)-3-(4-(3-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)ciclobutan-1-ol (1,03 g, 3,09 mmol), terc-butildimetilclorosilano (930 mg, 6,17 mmol) en DCM (15 ml) e imidazol (420 mg, 6,17 mmol) se agita a Ta durante 30 min. La reacción se carga directamente en una columna de gel de sílice que se eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 1,56 mmol) como un sólido. ES/MS m/z 448,2 $[M+H]^+$.

Preparación 511

4-(4-[3-ciano-5-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

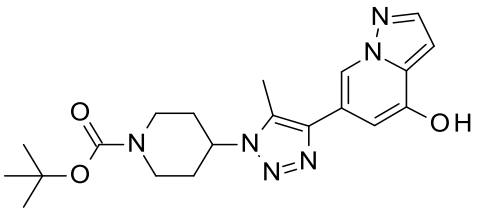


NaOH (ac. al 50 %) (8,23 g, 102,856 mmol) a una solución agitada de 4-(4-[3-ciano-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,00 g, 34,29 mmol) y NDM (10,41 g, 51,43 mmol) en

DMA (200,00 ml) a Ta bajo N_2. La mezcla se agita durante 2 horas a 50 °C en N_2. La mezcla se diluye con H_2O (1500 ml) y PE (500 ml) y se acidifica a pH 4 con FA. Los sólidos precipitados se recogen mediante filtración, se lavan con H_2O (2 x 50 ml), PE (2 x 100 ml), y se secan bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (13 g, 89,54 %). ES/MS *m/z* 424,2 $[M+H]^+$.

Preparación 512

4-[4-(4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

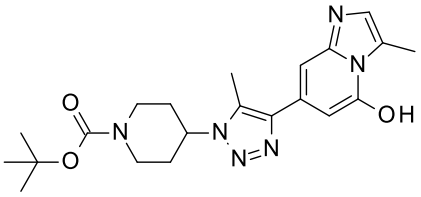
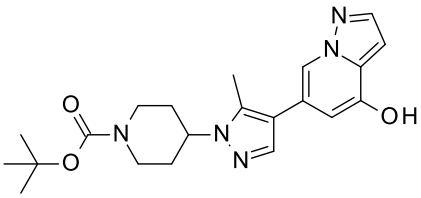
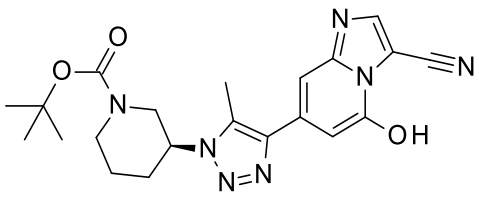
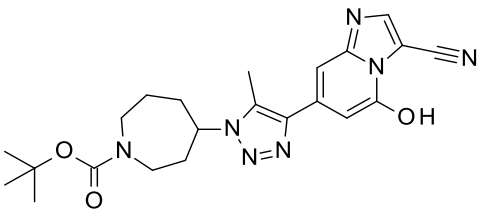
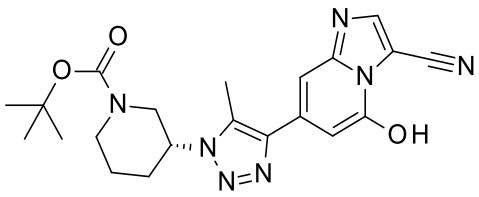


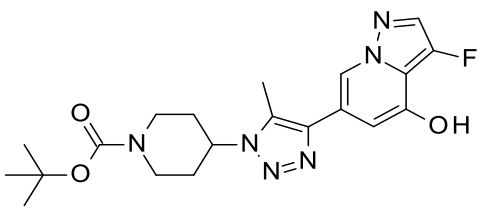
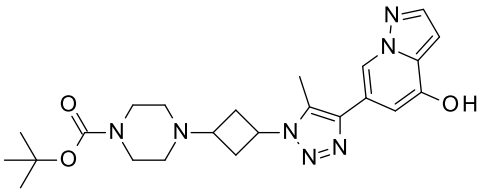
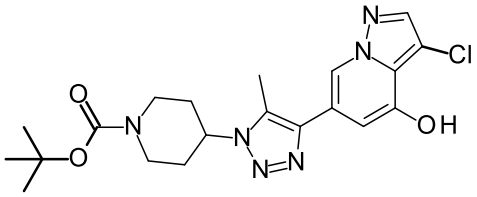
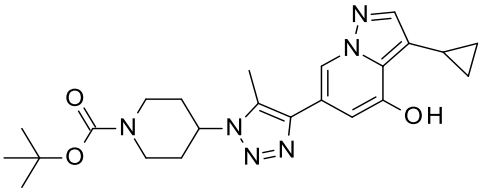
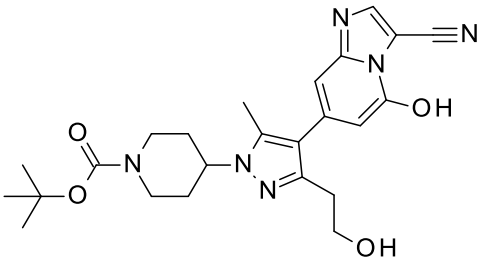
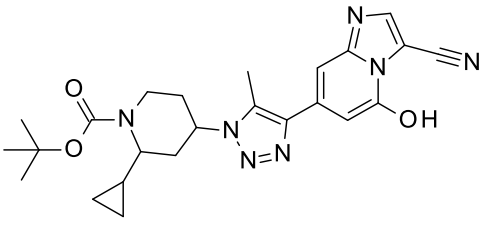
4-[4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 2,18 mmol) y NaOH en agua (523,60 mg, 6,55 mmol, 50 % en agua) en DMA (10 ml) se le añade dodecano-1-tiol (883 mg, 4,36 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita a 50 °C durante 2 horas. Tras enfriar a Ta, la reacción se diluye con agua (150 ml) y PE (50 ml). El pH de la mezcla se acidifica a pH 4 con FA. La mezcla se agita durante 3 horas a Ta bajo N_2. El precipitado resultante se filtra, entonces se lava con agua (3 x 10 ml) y PE (3 x 10 ml). Los sólidos se concentran bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (740 mg, 85,12 %). ES/MS *m/z* 399,2 $[M+H]^+$.

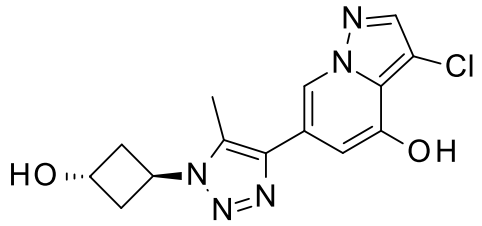
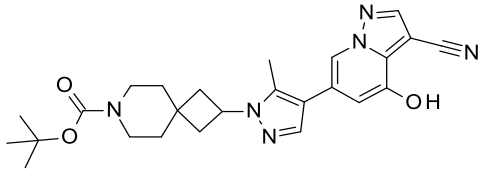
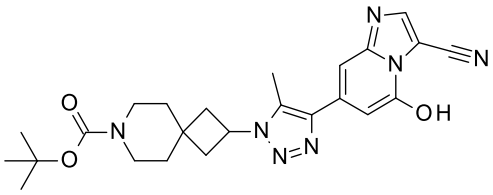
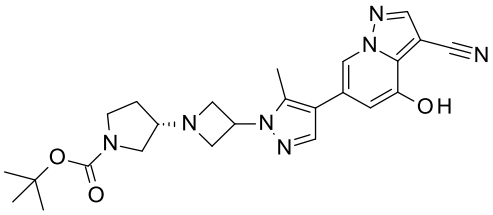
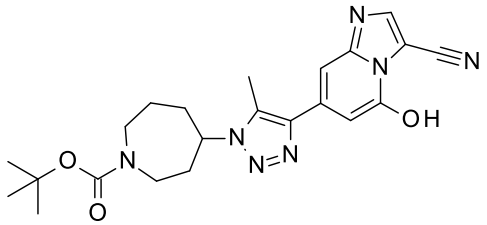
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 4-[4-(4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-

carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado.

Tabla 40

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
513[1]	4-[4-(5-hidroxi-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		413,3
514[2]	4-[4-(4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		398,0
515	(3S)-3-[4-(3-ciano-5-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		424,2
516[3]	4-[4-(3-ciano-5-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo		438,4
517[4]	(3R)-3-[4-(3-ciano-5-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		424,2

518	4-[4-(3-fluoro-4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		417,2
519	4-[3-[4-(4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]ciclobutilo] piperazina-1-carboxilato		454,2
520[5]	4-[4-(3-cloro-4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		377,2 o [M+2H-tBu]$^+$
521[6]	4-[4-(3-ciclopropil-4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		438,8
522[9]	4-[4-(3-ciano-5-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-(2-hidroxietil)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		467,1
523[7]	(2SR,4RS)-4-[4-(3-ciano-5-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]-2-ciclopropil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		464,3

524	3-cloro-6-(1-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol		320,0
525	2-[4-(3-ciano-4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo		407,2[a]
526	2-[4-(3-ciano-5-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo		464,2
527	(3S)-3-[3-[4-(3-ciano-4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]azetidina-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		464,2
528[8]	4-[4-(3-ciano-5-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-triazol-1-il]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo		438,2

1 Purificado por cromatografía en gel de sílice que eluye con PE:EtOAc (1:2).

2 Purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que eluye con EtOAc de 10 % a 70 % en PE.

3 Purificado por cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18; que eluye con 10 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4CO_3).

4 Elaboración: Mezcla acidificada a pH 6 con FA. Material insoluble recolectado por filtración.

5 Purificado por cromatografía en gel de sílice que eluye con MeOH de 0 % a 10 % en DCM.

6 Purificado por cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18; que eluye con 0 % a 100 % de ACN en H_2O.

7 Purificado por cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H_2O.

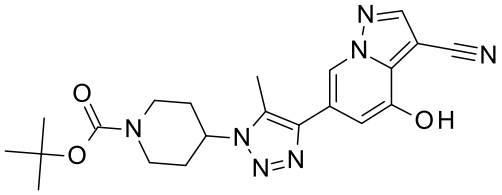
8 Purificado por cromatografía inversa. Columna, C18; que eluye con 30 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 de FA).

a $[M+H-C_4H_8]^+$

Tras ajustar el pH a 4 con FA, el material insoluble resultante se recolecta por filtración.

Preparación 529

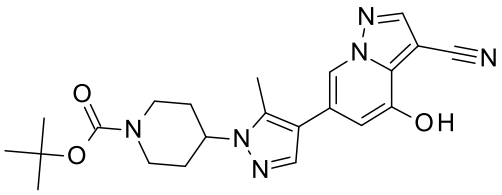
4-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añade gota a gota NaOH (ac. al 50 %) (36,57 g, 457,14 mmol) a una mezcla agitada de 4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40,00 g, 91,43 mmol) y NDM (55,51 g, 274,28 mmol) en DMA (400 ml) a 0 °C. La mezcla se agita durante 8 horas a 50 °C. La mezcla se diluyó con H_2O (400 ml), se acidificó a pH 6 con FA, se filtró, y la torta del filtro se lavó con H_2O, y se secó bajo vacío. El sólido se tritura con una mezcla de hexanos (200 ml) y Et_2O (200 ml), se filtra, y se agita en MeOH (400 ml) durante 2 horas a 60 °C. La mezcla se filtra, y la torta filtrada se concentra bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (32 g, 82,6 %). ES/MS *m/z* 424,3 $[M+H]^+$.

Preparación 530

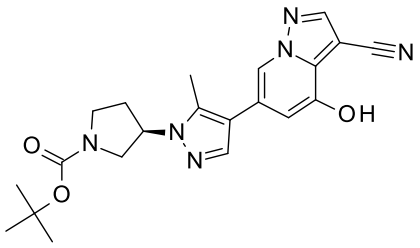
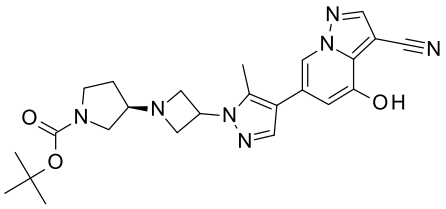
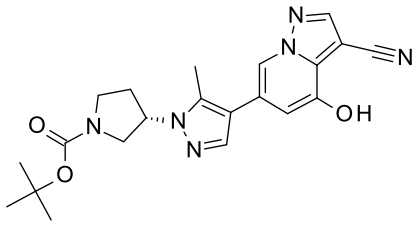
4-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añade gota a gota NaOH (ac. al 50 %) (10,44 g, 130,58 mmol) a una mezcla agitada de 4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19,00 g, 43,53 mmol) y NDM (26,43 g, 130,58 mmol) en DMA (150 ml) bajo N_2 y la mezcla se agita durante 3 horas a 60 °C bajo N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (1 L), se acidificó a pH~4 con FA, y se extrajo con EtOAc (3 x 1 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 800 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó con MTBE:DCM:MeOH (1000 ml: 100 ml. 10 ml). Los sólidos precipitados se recogen mediante filtración y se lavan con hexanos (3 x 50 ml) para dar el compuesto del título como un sólido gris (15,03 g, 81,7 %). ES/MS *m/z* 421,30 $[M-H]^-$.

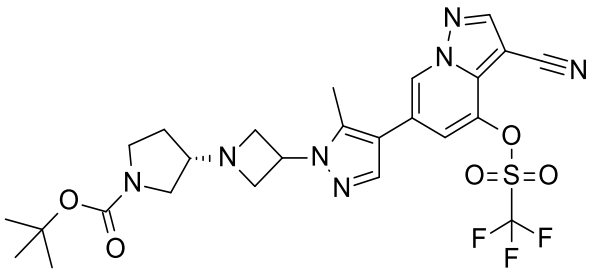
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado. Se pueden omitir las etapas de extracción/lavado/secado/cristalización. Los sólidos también se pueden lavar con H_2O, hexanos, y PE. El solvente también puede ser 1,4-dioxano. La temperatura varió de 50 °C a 60 °C.

Tabla 41

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
531	(3R)-3-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		409,3
532	(3R)-3-(3-(4-(3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		464,3
533	(3S)-3-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		409,2

Preparación 534

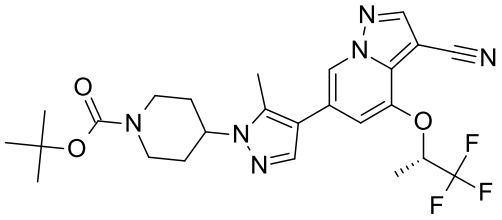
(3S)-3-[3-[4-[3-ciano-4-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]azetidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A (S)-3-(3-(4-(3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,64 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-trifluorometanosulfonilmetanosulfonamida (346 mg, 0,97 mmol) en DCM (10,00 ml) se le añade TEA (196 mg, 1,94 mmol) y DMAP (7 mg. 0,06 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita por 1 hora a Ta bajo N_2, entonces se concentra al vacío. El residuo se purifica por TLC preparativa de MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (350 mg, 90 %). ES/MS *m/z* 596,2 $[M+H]^+$.

Preparación 535

4-[4-(3-ciano-4-[[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

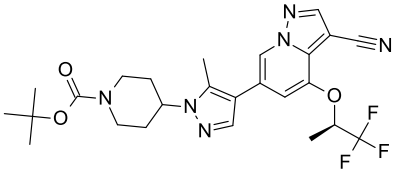


Una solución agitada de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (150,00 mg, .32 mmol) y DIEA (509,87 mg, 3,95 mmol) en DCM (5,00 ml) se trata con Tf_2O (371,02 mg, 1,32 mmol) a 0 °C bajo N_2, y la mezcla se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La mezcla se añade directamente a una mezcla agitada de 4-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (168,46 mg, 1,22 mmol) en CAN (8,00 ml). La mezcla se agita durante 5 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfría a

Ta, la reacción se inactiva con H_2O (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por TLC preparativa (PE:EtOAc 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (60 mg, 48,89 %). ES/MS *m/z* 504,3 $[M\text{-}tBu+H]^+$.

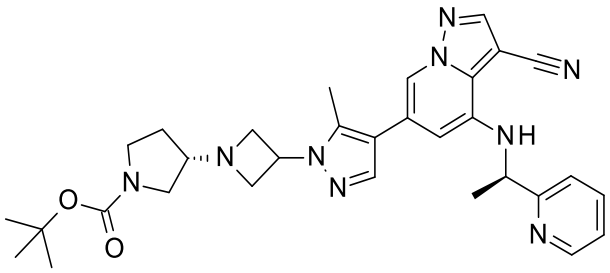
El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describió para 4-[4-(3-ciano-4-[[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]pirazol[1,5-a]216iridina-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado.

Tabla 42

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+]^+$
536	4-[4-(3-ciano-4-[[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]216iridina-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		519,1

Preparación 537

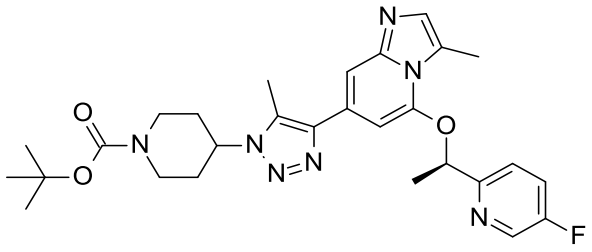
(3S)-3-[3-[4-[3-ciano-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]azetidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A (3S)-3-[3-[4-[3-ciano-4-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-ilo]azetidin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0,58 mmol) y (1R)-1-(piridin-2-il)etanamina (358 mg, 2,93 mmol) en tolueno (10 ml) a Ta se le añade Cs_2CO_3 (765 mg, 2,35 mmol), XantPhos (68 mg, 0,11 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 0,05 mmol). La reacción se agita durante la noche a 100 °C bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con DCM;MeOH (20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde (60 mg, 17 %). ES/MS *m/z* 568,4 $[M+H]^+$.

Preparación 538

4-[4-[5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

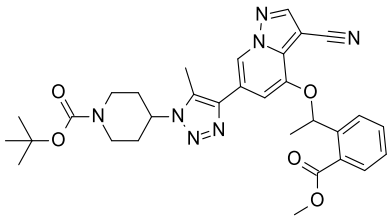
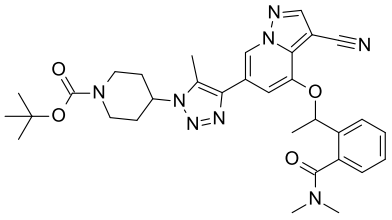


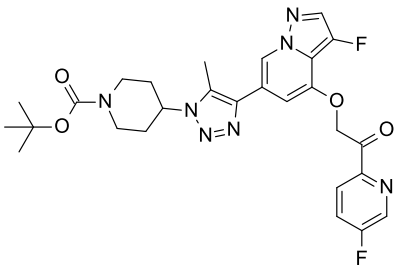
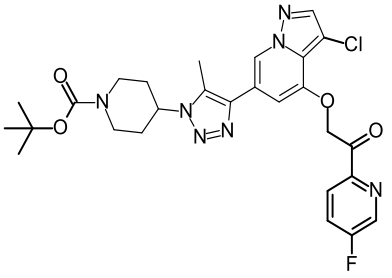
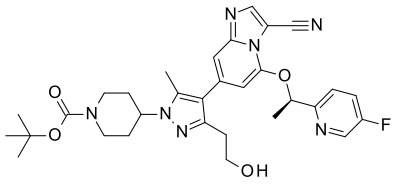
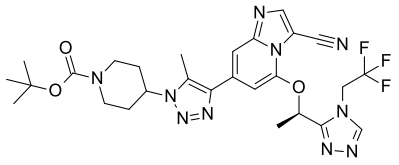
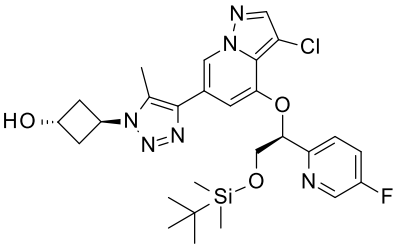
A 4-(4-{5-hidroxi-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il}-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600,0 mg, 1,46 mmol) y metanosulfonato de

(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etilo (382,66 mg, 1,75 mmol) en DMF (10,0 ml) se le añade Cs_2CO_3 (1,42 g, 4,37 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se agita a 120 °C durante 2 horas. Tras enfriar a Ta, la mezcla resultante se diluye con H_2O (100 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (3 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por TLC preparativa (DCM/MeOH 20:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (240 mg, 30,8 %). ES/MS *m/z* 536,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos y la temperatura de reacción, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado.

Tabla 43

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+]^+$
539[1, 2]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(2-metoxicarbonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		586,3
540[3]	4-[4-[3-ciano-4-[1-[2-(dimetilcarbamoil) fenil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		599,3

541[3]	4-[4-[3-ciano-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		554,4
542[3]	4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		514,2 [M+H-tBu]$^+$
543[4]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		590,1
544[5]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		601,5
545[6]	(1s,3r)-3-(4-(4-((S)-2-((terc-butildimetilsilil) oxi)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutan-1-ol		573,0

1 Se usa 2-(1-bromoetil)benzoato de metilo como material de partida.

2 Purificado por cromatografía de fase inversa que eluye con un gradiente de ACN de 0 % a 100 % en H_2O.

3 Purificado por cromatografía de fase inversa que eluye con un gradiente de ACN de 10 % a 100 % en H_2O.

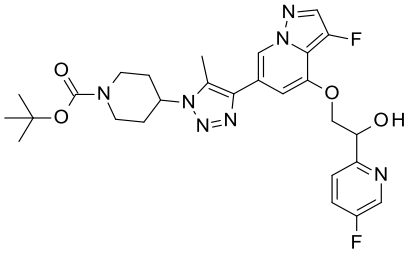
4 Purificado por TLC preparativa de EtOAc:PE 2:1.

5 5 Purificado por TLC preparativa de DCM:MeOH 10:1.

6 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con un gradiente de MeOH de 0 % a 20 % en DCM.

Preparación 546

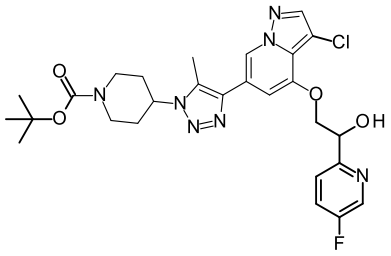
4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilatode de terc-butilo (45 mg, 0,08 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade $NaBH_4$ (3,7 mg, 0,098 mmol). La reacción se agita por 30 min a Ta, entonces se concentra bajo presión reducida. El residuo se trata con EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separa, la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,08 mmol) como un sólido blanco. El producto bruto se usa a continuación sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 556,2 $[M+H]^+$.

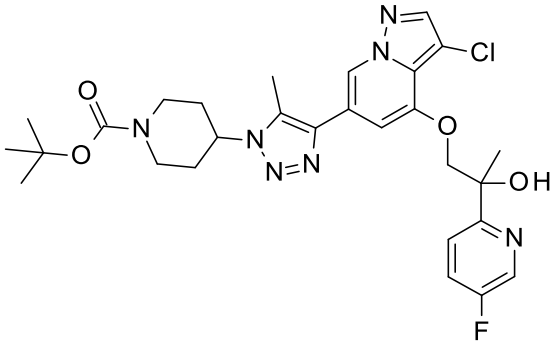
El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe para 4-[4-[3-ciano-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste del tiempo y la temperatura de reacción, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado.

Tabla 44

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+]^+$
547	4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		572,2

Preparación 548

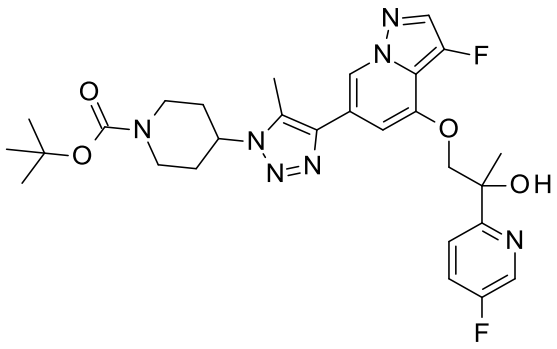
4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,35 mmol) en THF (10 ml) a Ta se le añade una solución de MeMgBr (3 M en Et2O) (50,2 mg, 0,42 mmol). Después de agitar a Ta por 60 min, la reacción se inactiva con NH_4Cl sat., se extrae con EtOAc (2X), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que eluye con EtOAc de 0 % a 100 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 82,7 %). ES/MS, *m/z* 586,4 $[M+H]^+$.

Preparación 549

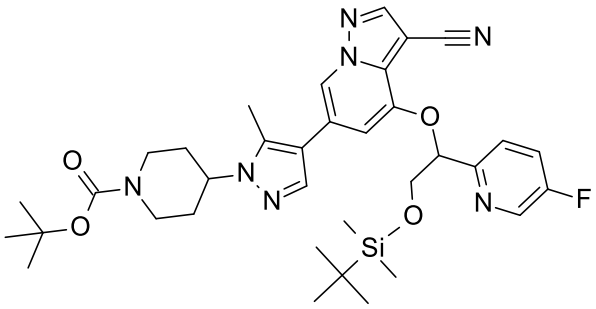
4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,33 mmol) en THF (8 ml) a Ta, se le añade MeMgBr (solución 3M) (58,2 mg, 0,49 mmol) y la reacción se agita a Ta por 30 min. A continuación, la reacción se inactiva con NH_4Cl sat., se extrae en EtOAc (2X), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, que eluye con un gradiente de EtOAc de 0 % a 100 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 49 %) como un sólido blanco. ES/MS, *m/z* 570,4 $[M+H]^+$.

Preparación 550

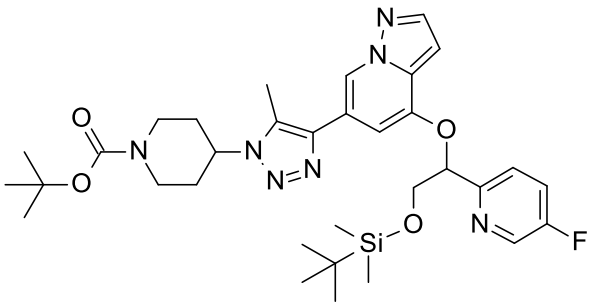
4-(4-{4-[2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il}-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla agitada de PPh_3 (9,93 g, 97,87 mmol) en THF (30 ml) se le añade gota a gota DIAD (7,66 g, 37,87 mmol) a 0 °C bajo N_2. La reacción se agita a 0 °C por 0,5 horas bajo N_2. A la mezcla se le añade 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (1,93 g, 7,10 mmol) y 4-(4-{3-ciano-4 -hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il}-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 4,73 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agita durante 2 horas a Ta, después se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con 80 % a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,7 g, 85,9 %). ES/MS, *m/z* 676,4 $[M+H]^+$.

Preparación 551

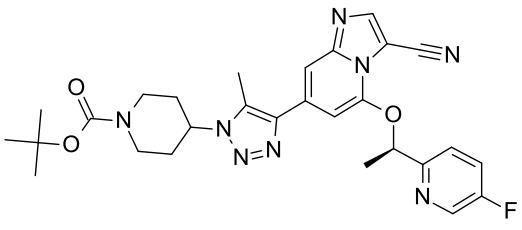
4-[4-[4-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A PPh_3 (789,88 mg, 3,01 mmol) en THF (15 ml) se le añade gota a gota DIAD (568,36 mg, 2,811 mmol) a 0 °C bajo N_2. La reacción se agita a 0 °C durante 0,5 horas. A la mezcla se le añade 4-[4-(4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo(400 mg, 1,00 mmol) y 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (408,68 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 2 horas a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con 70 % a 80 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un aceite marrón claro (450 mg, 68,77 %). ES/MS, *m/z* 652,4 $[M+H]^+$.

Preparación 552

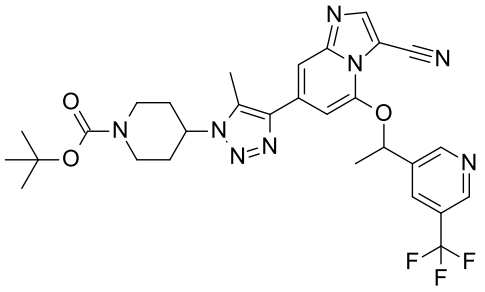
4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añade DEAD (185,1 mg, 1,06 mmol) a una solución agitada de PPh_3 (278,7 mg, 1,06 mmol) en THF (5,0 ml) a 0 °C bajo N_2. Después de agitar la mezcla por 30 min a 0 °C bajo N_2, una solución de 4-(4-[3-ciano-5-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,35 mmol) y (1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (60,0 mg, 0,425 mmol) en THF (5,0 ml) se le añade a la mezcla a Ta bajo N_2 y se agita durante la noche a Ta La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 50 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (80,0 mg, 41,3 %). ES/MS *m/z* 547,2 $[M+H]^+$.

Preparación 553

4-[4-[3-ciano-5-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

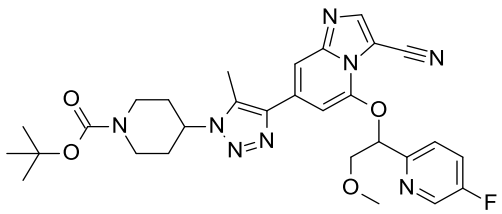


Se añade gota a gota DIAD (334,25 mg, 1,65 mmol) a una mezcla agitada de PPh_3 (464,52 mg, 1,77 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agita durante 30 min a 0 °C bajo N_2. A la mezcla se le añade 1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etanol (135,42 mg, 0,71 mmol) y 4-(4-[3-ciano-5-hidroxiimidazo[1,2- a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato

de *terc*-butilo (250,00 mg, 0,59 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agita durante la noche a Ta y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con 0 a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) proporciona el compuesto del título (150 mg, 42,59 %) como un sólido blanquecino. ES+H, *m/z* 596,9 $[M+H]^+$

Preparación 554

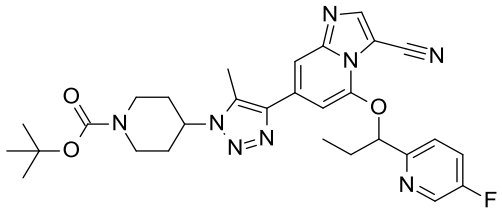
4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añade gota a gota DIAD (171,90 mg, 0,85 mmol) a una mezcla agitada de PPh_3 (241,55 mg, 0,92 mmol) en THF (10,00 ml) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agita por 30 min a 0 °C bajo N_2, entonces se le añade la mezcla a 1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metoxietanol (133,39 mg, 0,78 mmol) y 4-(4-[3-ciano-5-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,00 mg, 0,71 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agita por 2 horas a Ta bajo N_2 y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: que eluye con 55 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (160 mg, 39,17 %) como un sólido blanquecino. ES/MS, *m/z* 577,3 $[M+H]^+$.

Preparación 555

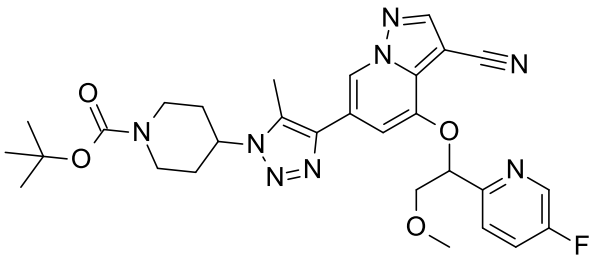
4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añade gota a gota DIAD (171,90 mg, 0,85 mmol) a una mezcla agitada de PPh_3 (241,55 mg, 0,92 mmol) en THF (10,0 ml) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agita durante 30 min a 0 °C bajo N_2. La mezcla se añadió a 1-(5-fluoropiridin-2-il)propan-1-ol (120,92 mg, 0,78 mmol) y 4-(4-[3-ciano-5-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,00 mg, 0,71 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: que eluye con 55 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (210 mg, 52,87 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 561,5 $[M+H]^+$.

Preparación 556

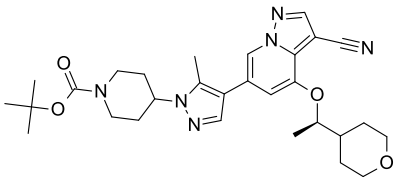
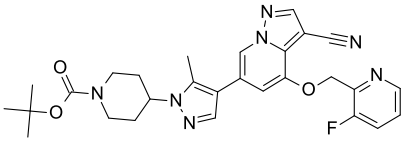
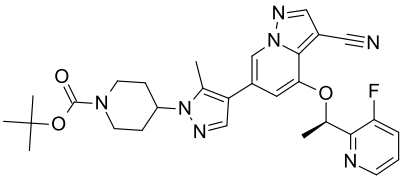
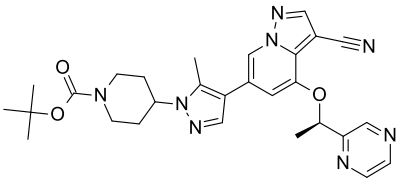
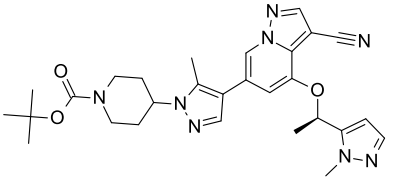
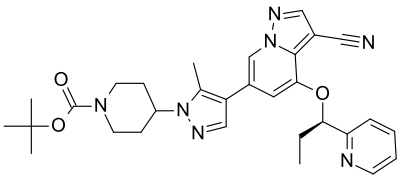
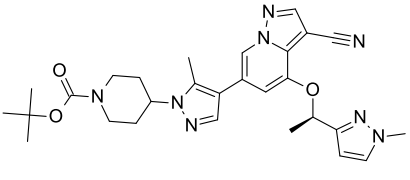
4-[4-[3-ciano-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

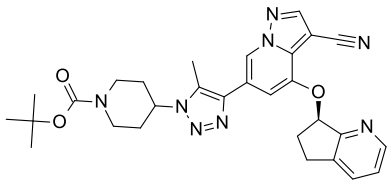
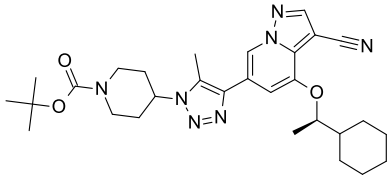
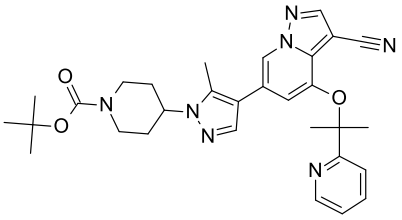
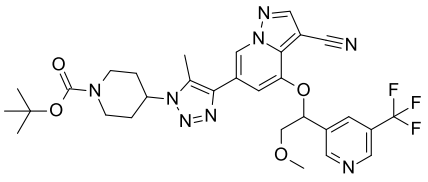
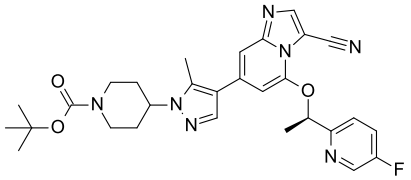
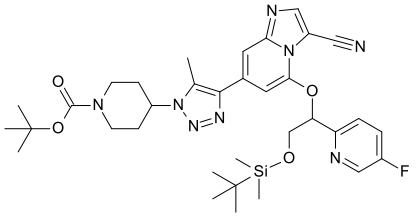
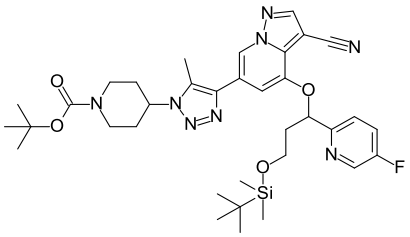


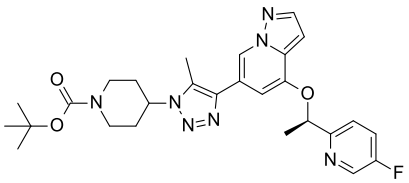
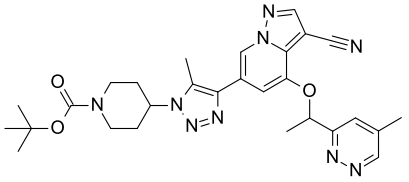
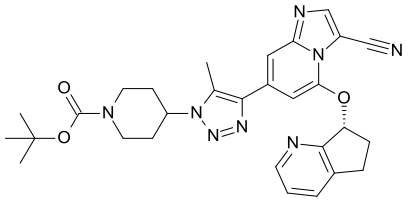
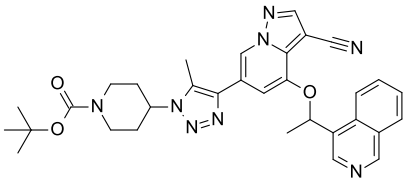
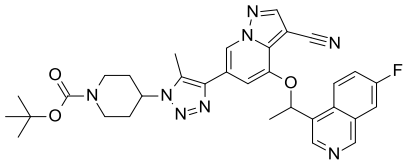
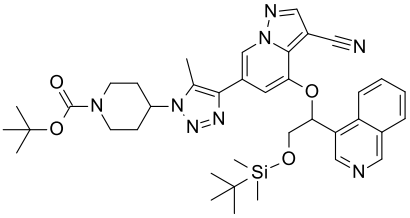
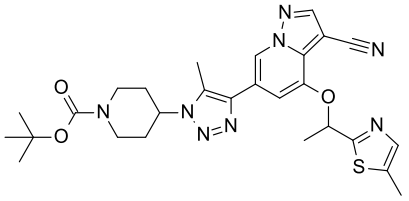
Se añade gota a gota DIAD (143,25 mg, 0,71 mmol) a una mezcla agitada de PPh_3 (201,29 mg, 0,77 mmol) en THF (15,00 ml) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agita durante 30 min a 0 °C bajo N_2. A la mezcla se le añadió 1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metoxietanol (111,16 mg, 0,65 mmol) y 4-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,00 mg, 0,59 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: que eluye con 55 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (200 mg, 58,75 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 577,1$^+$.

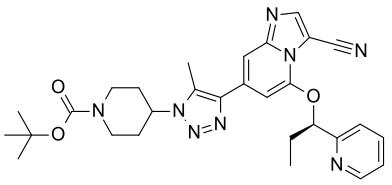
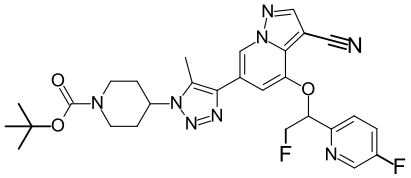
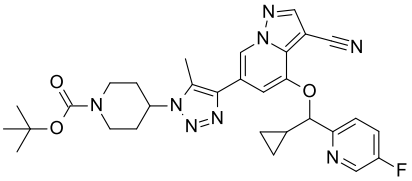
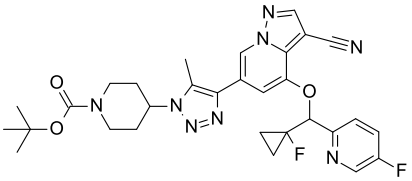
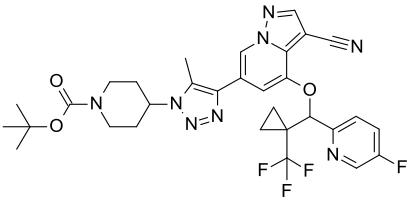
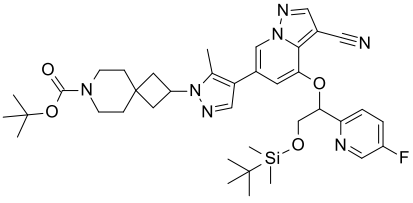
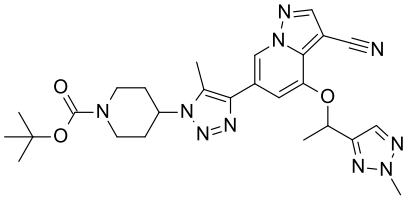
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones, y el ajuste del sistema de purificación como sea apropiado. También se pueden usar DIAD, DIEA y DMAP en lugar de DEAD. La temperatura varió de 0 °C a 80 °C. Se puede usar PPh_3 con soporte de polímero en lugar de PPh_3.

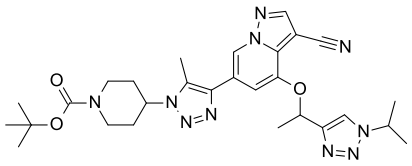
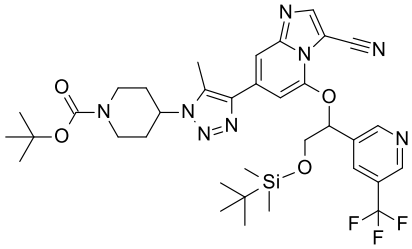
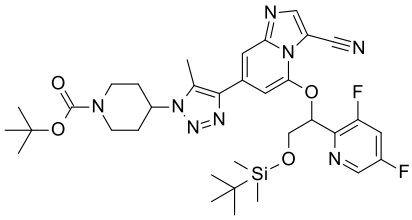
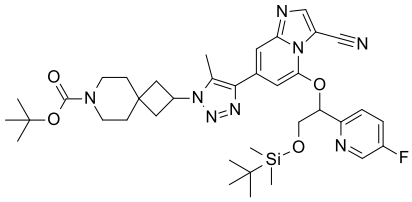
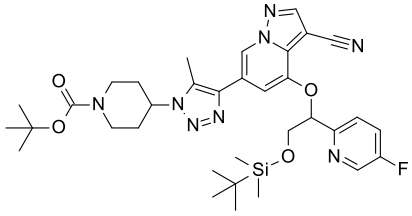
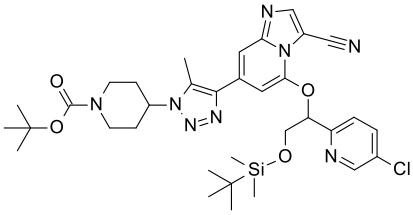
Tabla 45

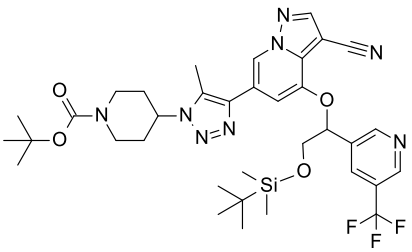
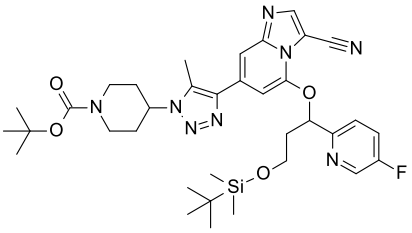
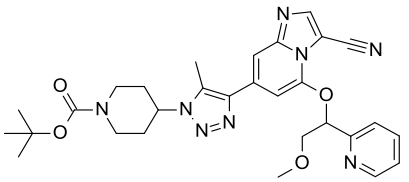
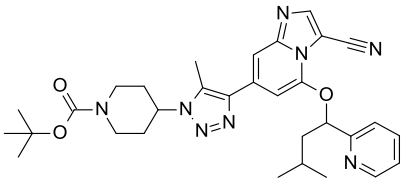
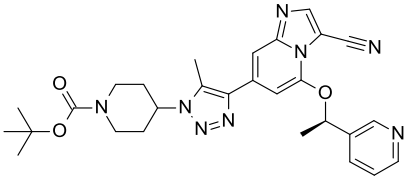
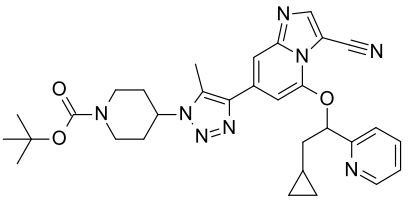
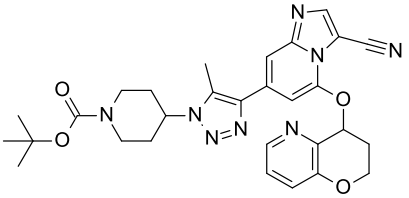
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* [[M+H]$^+$
557[1]	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		535,3
558[1]	4-(4-[3-ciano-4-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		532,3
559	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		546,2
560[1]	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(pirazin-2-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		529,3
561[1]	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(2-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		531,3
562	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol 1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		542,3
563	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(1-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		531,4

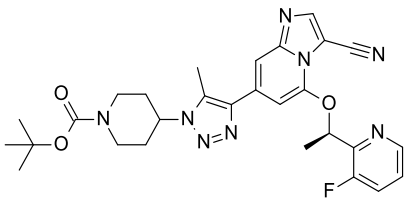
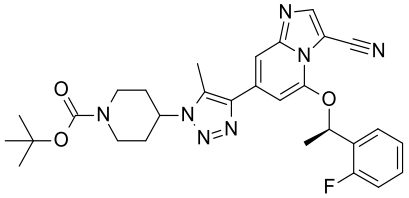
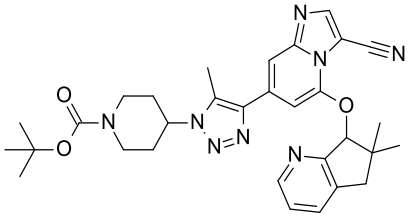
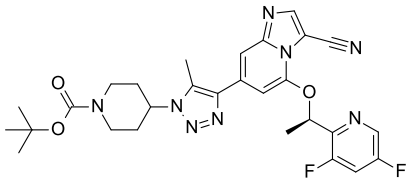
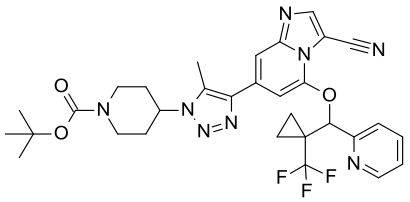
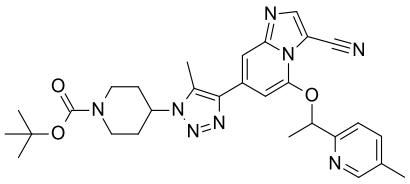
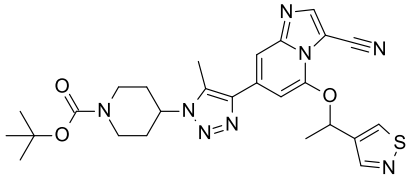
564	4-(4-(3-ciano-4-(((7R)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b] piridin-7-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		541,3
565[2]	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclohexiletoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		534,5
566[1]	4-[4-(3-ciano-4-[[2-(piridin-2-il)propan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		542,4
567	4-[4-[3-ciano-4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		627,2
568	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		546,4
569	4-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		677,5
570[5]	4-[4-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo		691,4

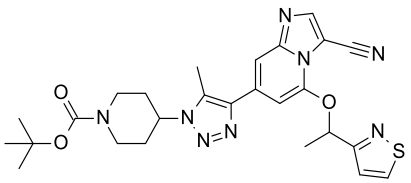
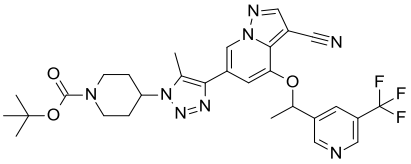
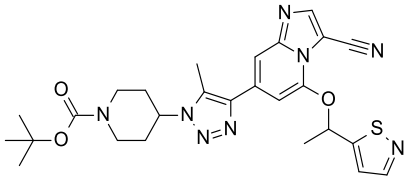
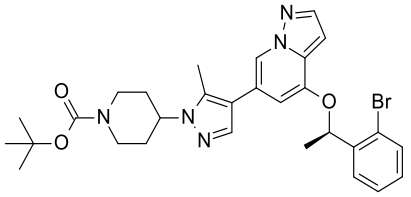
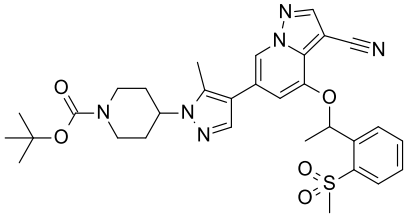
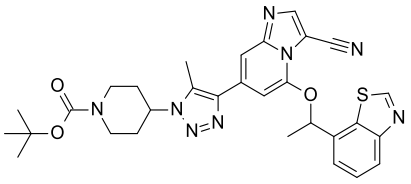
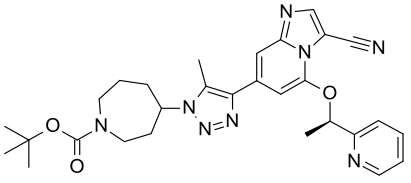
571	4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		522,4
572[6]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		544,3
573[1]	4-[4-[3-ciano-5-[[(7R)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b] piridin-7-il]oxi]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		541,3
574[7]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(4-isoquinolil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-ilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		579,3
575[6]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(7-fluoro-4-isoquinolil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		596,3
576[7]	4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(4-isoquinolil)etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		709,3
577[5]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(5-metiltiazol-2-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		549,3

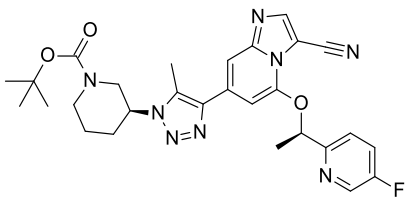
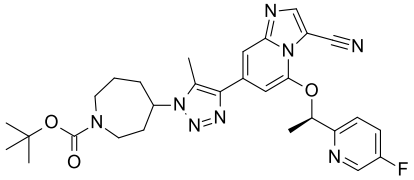
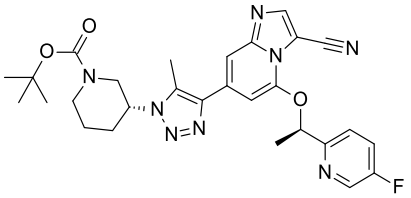
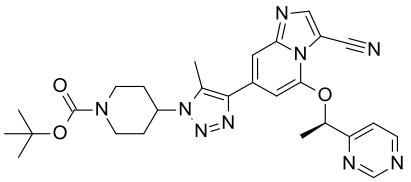
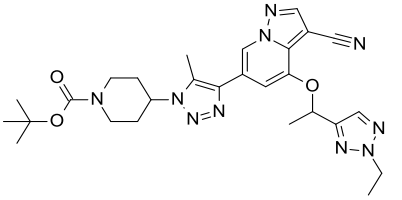
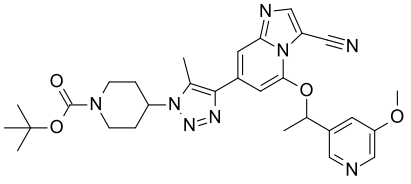
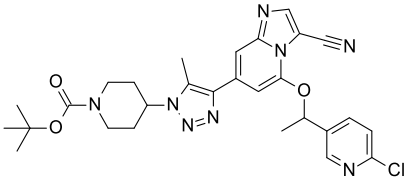
578[8]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		543,3
579[9]	4-[4-[3-ciano-4-[2-fluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		508,7 [M+H-C_4H_9]$^+$
580[7]	4-[4-[3-ciano-4-[ciclopropil-(5-fluoro-2-piridil)metoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		572,8
581[7]	4-[4-[3-ciano-4-[(1-fluorociclopropil)-(5-fluoro-2-piridil)metoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		590,8
582[10]	4-[4-[3-ciano-4-[(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil) ciclopropil]metoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		641,3
583[15]	2-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo		716,5
584[7]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(2-metiltriazol-4-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		533,2

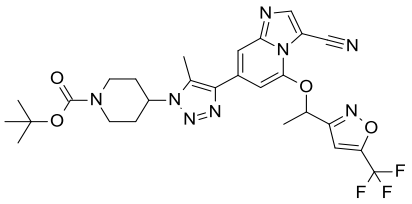
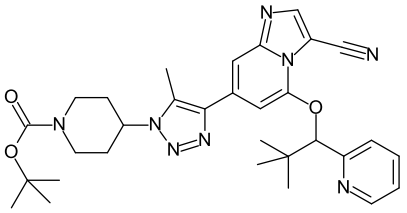
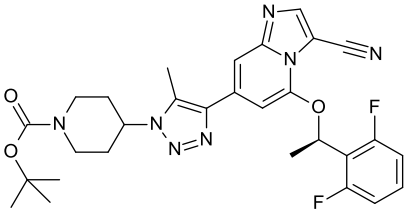
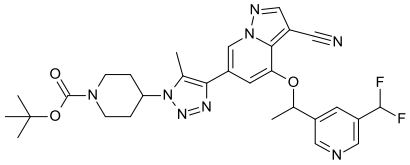
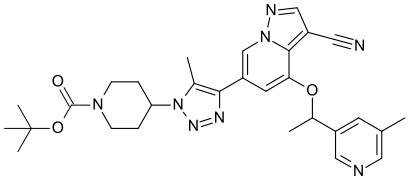
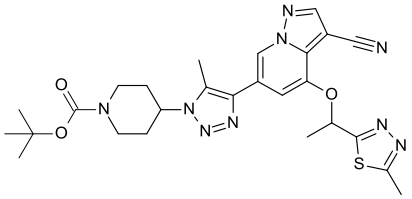
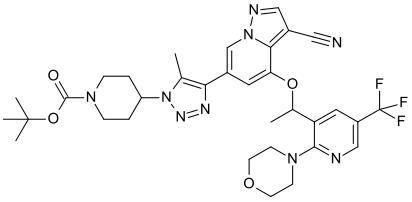
585[7]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(1-isopropiltriazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		533,2
586[4]	4-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		727,4
587[4]	4-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(3,5-difluoro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		695,4
588[11]	2-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo		717,4
589[12]	4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		677,4
590[13]	4-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-cloro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		693,6

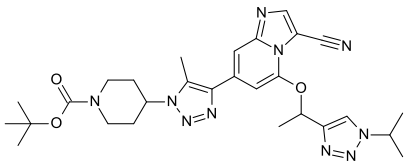
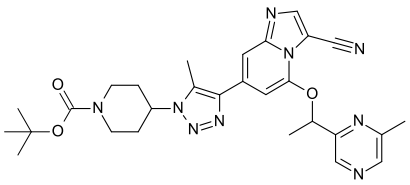
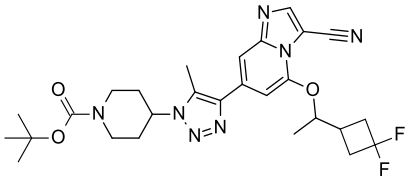
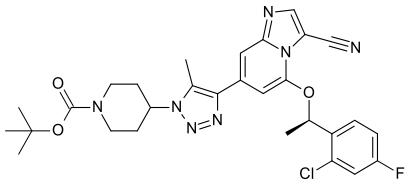
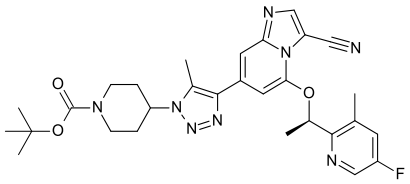
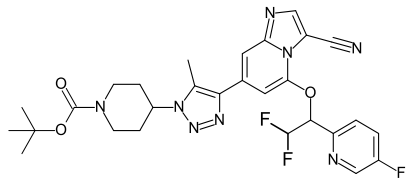
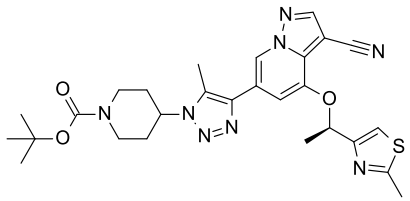
591[5]	4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		727,4
592[14]	4-[4-[5-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		691,5
593[8]	4-[4-[3-ciano-5-[2-metoxi-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 1		559,3
594[8]	terc-butilo 4-[4-[3-ciano-5-[3-metil-1-(2-piridil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol- 1-il]piperidina-1-carboxilato		571,4
595[16]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		529,2
596[8]	4-[4-[3-ciano-5-[2-ciclopropil-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		569,3
597[17]	4-[4-[3-ciano-5-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		557,25

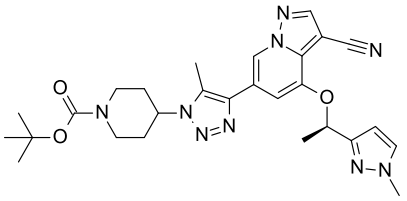
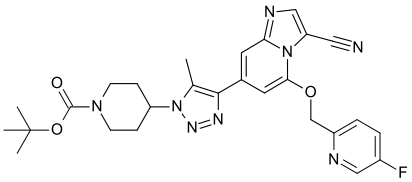
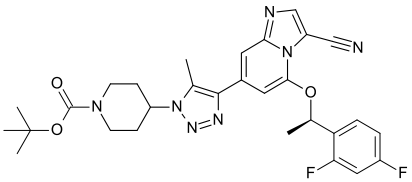
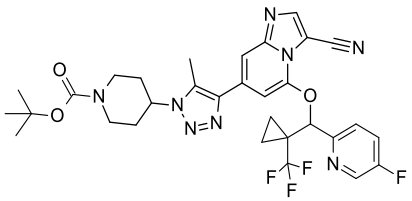
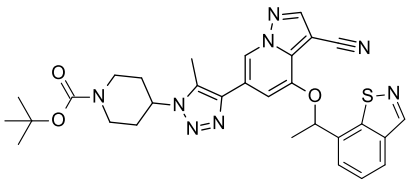
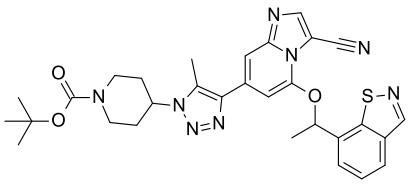
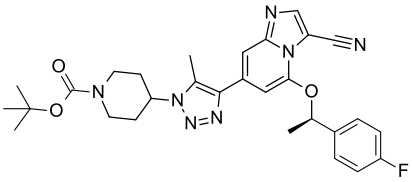
598[8]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(3-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,1
599[8]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		546,2
600[18]	4-[4-[3-ciano-5-[(6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta [b]piridin-7-il)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		569,3
601[19]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(3,5-difluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		565,1
602[8]	4-[4-[3-ciano-5-[2-piridil-[1-(trifluorometil) ciclopropil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		623,0
603[20]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-metil-2-piridil) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		543,3
604[21]	4-[4-[3-ciano-5-(1-isotiazol-4-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		535,1

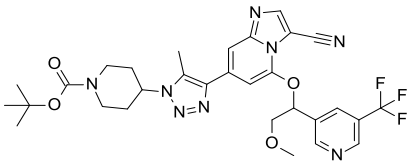
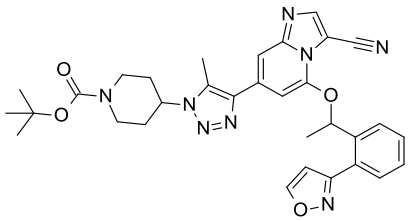
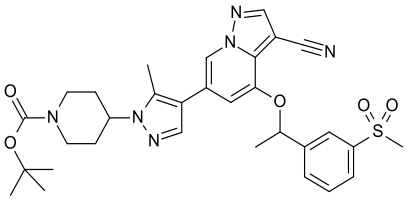
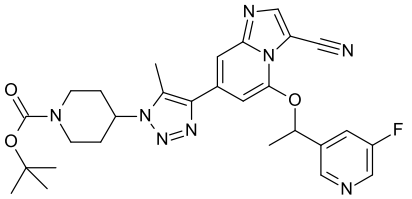
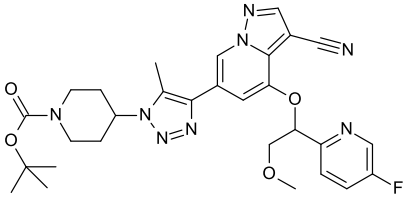
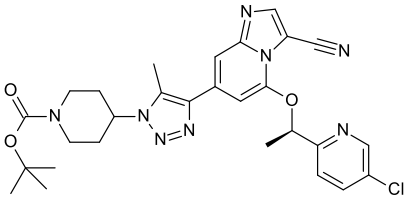
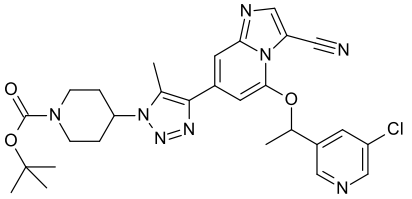
605[22]	4-[4-[3-ciano-5-(1-isotiazol-3-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		535,10
606[20]	4-[4-[3-ciano-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		597,3
607[23]	4-[4-[3-ciano-5-(1-isotiazol-5-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		535,2
608[24]	4-[4-[4-[(1R)-1-(2-bromofenil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		582,2
609	4-[4-[3-ciano-4-[1-(2-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		627,2 [M+Na]$^+$
610[9]	4-[4-[5-[1-(1,3-benzotiazol-7-il)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		585,2
611[25]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]azepano-1-carboxilato de terc-butilo		543,3

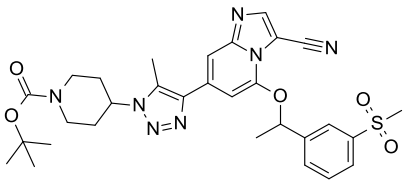
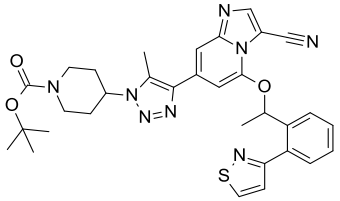
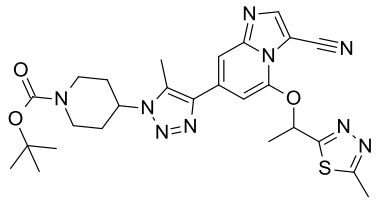
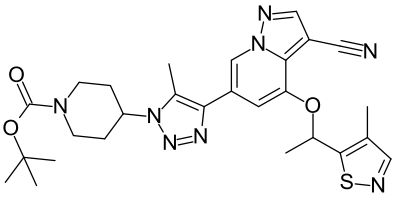
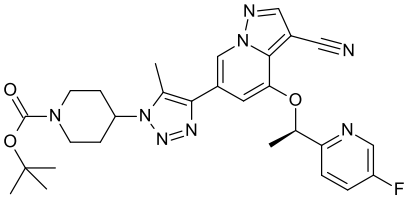
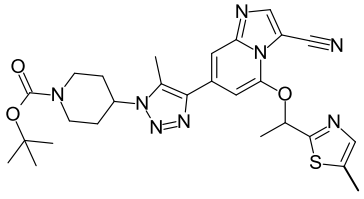
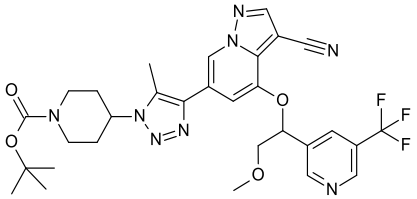
612[8]	(3S)-3-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,2
613[26]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]azepano-1-carboxilato de terc-butilo		561,5
614[27]	(3R)-3-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,2
615[6]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-pirimidin-4-iletoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		530,2
616[7]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(2-etiltriazol-4-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,3
617[29]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-metoxi-3-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		559,4
618[30]	4-[4-[5-[1-(6-cloro-3-piridil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		(^{35}Cl/ ^{37}Cl) 563,3/ 565,3

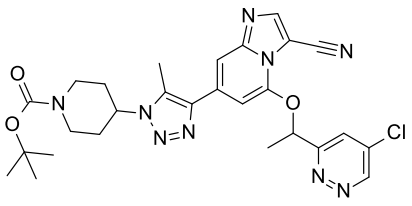
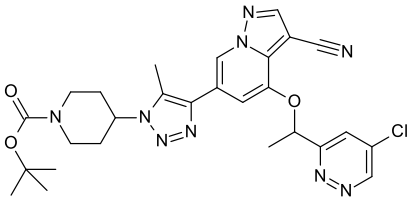
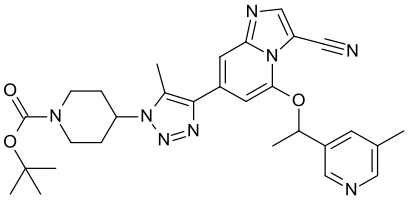
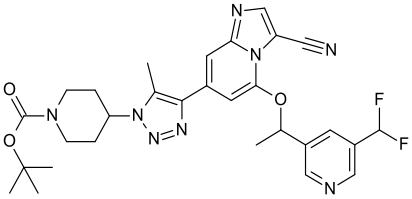
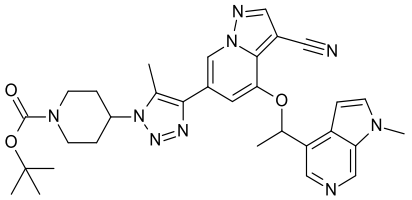
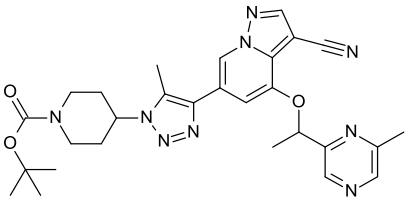
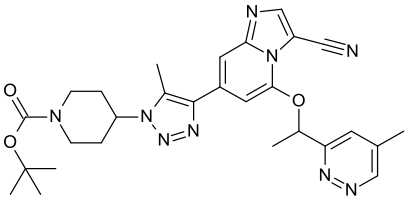
619[31]	4-[4-[3-ciano-5-[1-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		587,2
620[32]	4-[4-[3-ciano-5-[2,2-dimetil-1-(2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 1		571,2
621[8]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2,6-difluorofenil) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		564,3
622[7]	4-[4-[3-ciano-4-[1-[5-(difluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		579,2
623[9]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(5-metil-3-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		543,3
624[9]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		548,3 $[M-H]^+$
625[9]	4-[4-[3-ciano-4-[1-[2-morfolino-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		a

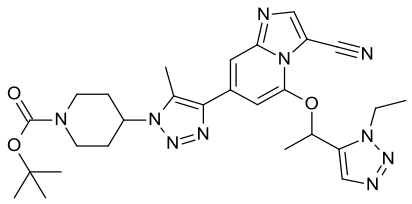
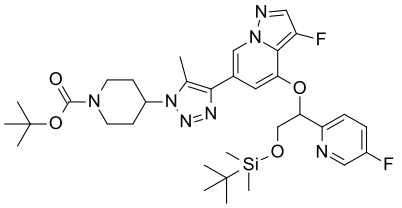
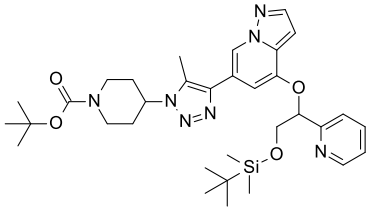
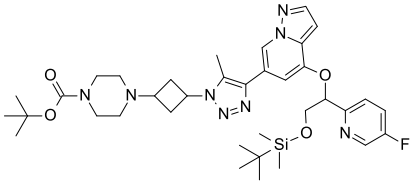
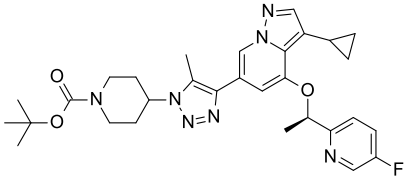
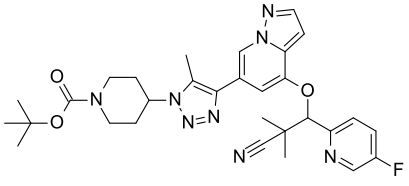
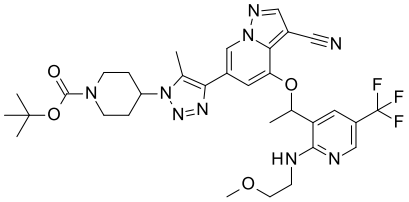
626[9]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(1-isopropiltriazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		561,3
627[9]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(6-metilpirazin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		544,3
628[6]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		542,2
629[6]	4-[4-[5-[(1R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		580,2
630[33]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-3-metil-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		561,3
631[34]	4-[4-[3-ciano-5-[2,2-difluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		583,2
632[7]	4-[4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(2-metiltiazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		549,2

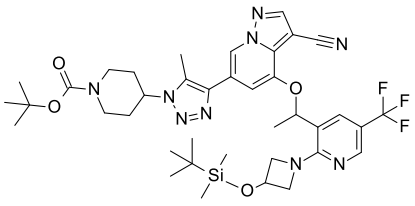
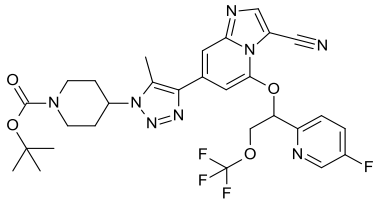
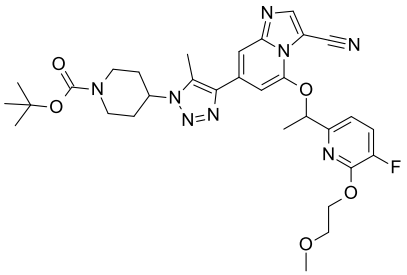
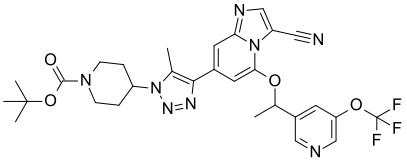
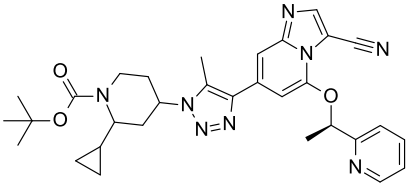
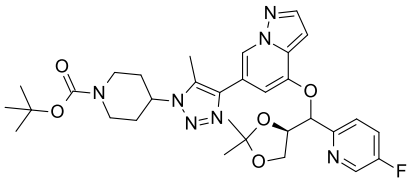
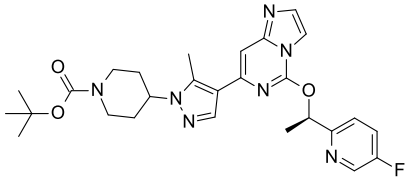
663[7]	4-[4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(1-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		532,2
634[35]	4-[4-[3-ciano-5-[(5-fluoro-2-piridil)metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		533,2
635[35]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		564,2
636[26]	4-[4-[3-ciano-5-[(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil) ciclopropil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		641,5
637[6]	4-[4-[4-[4-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		585,2
638[7]	4-[4-[5-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		585,2
639[5]	4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(4-fluorofenil) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		546,1

640[31]	4-[4-[3-ciano-5-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		627,2
641[4]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(2-isoxazol-3-ilfenil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		595,3
642[36]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(3-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		505,20 [M+H-$C_5H_9O_2$]$^+$
643[26]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-fluoro-3-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,4
644[37]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		577,1
645[38]	4-[4-[5-[(1R)-1-(5-cloro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		563,3
646[29]	4-[4-[5-[1-(5-cloro-3-piridil)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		563,4

647[35]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(3-metilsulfonilfenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		606,2
648[35]	4-[4-[4-[3-ciano-5-[1-(2-isotiazol-3-ilfenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		611,2
649[9]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		550,2
650[7]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(4-metilisotiazol-5-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,3 $[M-H]^+$
651[33]	4-[4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,2
652[17]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-metiltiazol-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		549,3
653[39]	4-[4-[3-ciano-4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		627,2

654[40]	4-[4-[5-[1-(5-cloropiridazin-3-il)etoxi]-3-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		564,2
655[6]	4-[4-[4-[1-(5-cloropiridazin-3-il)etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		[Cl^{35}/Cl^{37}] 564,2/566,2
656[41]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-metil-3-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		543,3
657[41]	4-[4-[3-ciano-5-[1-[5-(difluorometil)-3-piridil]etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		579,2
658[7]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(1-metilpirrolo[2,3-c]piridin-4-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		582,3
659[9]	4-[4-[3-ciano-4-[1-(6-metilpirazin-2-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		544,3
660[6]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		544,3

661[42]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(3-etiltriazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		547,2
662[43]	4-[4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-fluoro-pirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		670,3
663[44, 45]	4-[4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		634,4
664[46]	4-[3-[4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil) silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo		707,1
665[7]	4-[4-[3-ciclopropil-4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		561,8
666[9]	4-[4-[4-[2-ciano-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metil-propoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		575,7
667[9]	4-[4-[3-ciano-4-[1-[2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		670,3

668	4-[4-[4-[1-[2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiazetidin-1-il]-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		b
669[47]	4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-(trifluorometoxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato terc-butilo		631,1
670[5]	4-[4-[3-ciano-5-[1-[5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		621,5
671[9]	4-[4-[3-ciano-5-[1-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		613,1
672[26]	(2SR,4RS)-4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]-2-ciclopropil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		569,2
673[9]	4-[4-[4-[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-(5-fluoro-2-piridil)metoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo		608,8
674[48]	4-[4-[5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		522,2

1 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (2:1 a 1:1)

[2] Cromatografía ultrarrápida que eluye con 71 % de PE en EtOAc.

[3] Purificado por cromatografía Combi-flash inversa, columna C18, que eluye con 80 % a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[4] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 70 % a 80 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[5] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[6] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con ACN en H_2O.

[7] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 0 % a 100 % de ACN en H_2O.

[8] Purificado por TLC preparativa, que eluye con un gradiente de PE:EtOAc (1:1).

[9] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 10 % a 100 % de ACN en H_2O.

[10] Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:MeOH (8:1).

[11] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 45 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[12] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 56 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[13] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 70 % a 75 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4OH).

[14] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 70 % a 90 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[15] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 80 % a 100 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[16] Purificado por TLC preparativa, mediante elución con EtOAc.

[17] Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante elución con PE:EtOAc (5:1 a 2:1).

[18] Purificado por TLC preparativa, mediante elución con un gradiente de PE:EtOAc (2:1).

[19] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 0 % a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[20] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 60 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[21] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 30 % a 50 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4OH).

[22] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 20 % a 60 % de ACN en H_2O (NH_4HCO_3).

[23] Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante elución con un gradiente de DCM:MeOH (9:1).

[24] Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante elución con 10 % a 50 % de EtOAc en PE.

[25] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[26] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[27] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 30 % a 45 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_3 H_2O).

[28] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 0 % a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[29] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 10 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[30] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 40 % a 80 % de ACN en H_2O (0,05 % de NH_4HCO_3).

[31] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 45 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[32] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 50 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[33] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 30 % a 50 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[34] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 25 % a 50 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4OH).

[35] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[36] Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con EtOAc:hepano.

[37] Purificado por cromatografía combi-flash inversa, columna C18, mediante elución con 55 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[38] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 40 % a 50 % de ACN en H_2O.

[39] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H_2O.

[40] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, mediante elución con 0 % a 50 % de ACN en H_2O.

[41] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 10 % a 100 % de ACN en H_2O.

[42] Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE/EtOAc (4:1 a 3:1).

[43] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 85 % a 95 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[44] Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con un gradiente de PE:MeOH (1:1).

[45] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 60 % a 90 % de ACN en H2O.

[46] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 85 % a 95 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

[47] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 50 % a 55 % de ACN en H2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

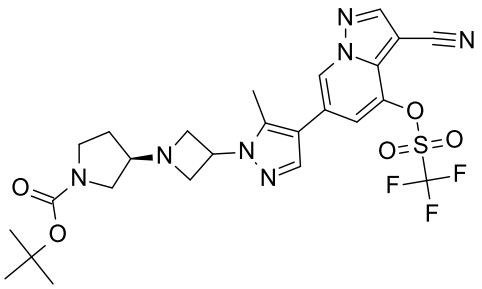
[48] Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con un gradiente de MeOH de 0 % a 100 % en DCM.

a ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 - 1,54 (m, 9 H), 1,91 - 1,97 (m, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 2,20 - 2,33 (m, 2 H), 2,43 - 2,49 (m, 3 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,25 - 3,34 (m, 4 H), 3,93 - 4,01 (m, 3 H), 4,25 - 4,37 (m, 3 H), 5,78 - 5,88 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H,) 8,13 - 8,18 (m, 2 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H), 8,48 - 8,54 (m, 1 H).

b ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,00 (br s, 6 H) 0,81 (br s, 9 H) 1,39 (br s, 9 H) 1,71 - 1,83 (m, 3 H) 1,92 (br s, J=15,53 Hz, 3 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,26 (br s, 3 H) 2,77 - 2,95 (m, 2 H) 3,91 - 4,12 (m, 2 H) 4,15 - 4,33 (m, 4 H) 4,39 - 4,52 (m, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 1 H) 5,43 - 5,54 (m, 1 H) 6,85 - 6,99 (m, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 1 H) 8,05 - 8,17 (m, 1 H) 8,22 - 8,37 (m, 2 H).

Preparación 675

(3R)-3-(3-(4-(3-ciano-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil- 1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

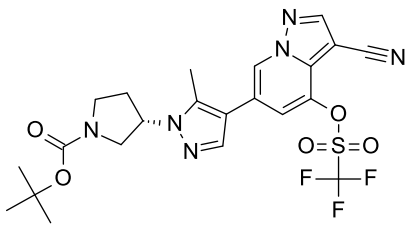
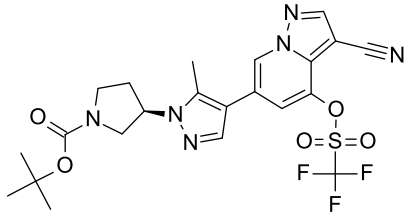
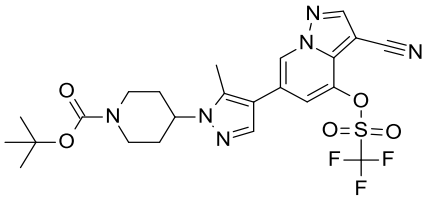


Una mezcla agitada de (R)-3-(3-(4-(3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,64 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-trifluorometanosulfonilmetanosulfonamida (346 mg, 0,97 mmol) en DCM (10,00 ml) se trató con TEA (196,00 mg, 1,94 mmol) y DMAP (7,00 mg, 0,06 mmol) y se agitó durante 1 hora Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa, mediante elución con un gradiente de DCM:MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (350 mg, 90,8 %) como un aceite amarillo claro. ES/MS *m/z* 596,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para (R)-3-(3-(4-(3-ciano-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y el ajuste del sistema de purificación según corresponda. También puede usarse DMF como solvente y DIEA como base. La temperatura varió de 0 °C a Ta

Tabla 46

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* [[M+H]$^+$

676[1]	(3S)-3-(4-(3-ciano-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		541,3
677[2]	(3R)-3-[4-[3-ciano-4-(trifluorometanosulfoniloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		541,0
678[3]	4-[4-[3-ciano-4-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		506,4

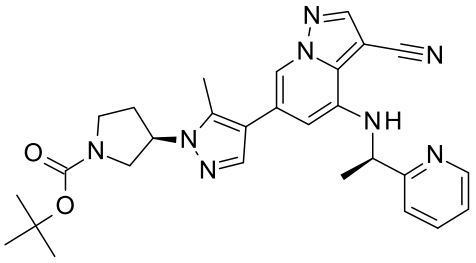
1 Purificación con cromatografía Combi-flash inversa con columna C18 que eluye con 70-75 % de ACN en H_2O.

2 Purificación con cromatografía ultrarrápida inversa con columna C18 que eluye con 60-70 % de ACN en H2O (1 % de NH_4HCO_3).

3 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante elución con PE:EtOAc (10:1)

Preparación 679

(3R)-3-[4-(3-ciano-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

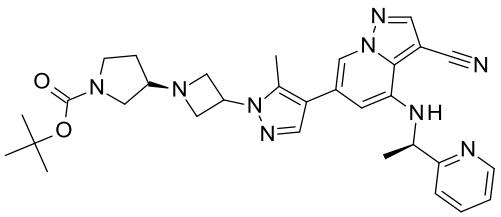


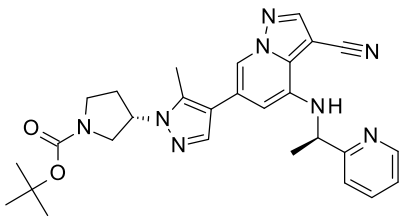
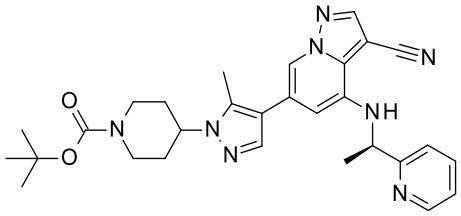
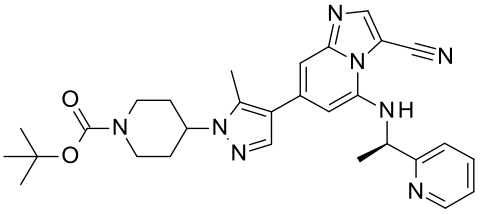
Una mezcla agitada de (3R)-3-[4-[3-ciano-4-(trifluorometanosulfoniloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il]pirrolidin-1-

carboxilato de *terc*-butilo (102,00 mg, 0,19 mmol) y (1R)-1-(piridin-2-il)etanamina (27,67 mg, 0,23 mmol) en tolueno (20,00 ml) se trató con Cs_2CO_3 (184,45 mg, 0,57 mmol), Xantphos (65,51 mg, 0,11 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (86,40 mg, 0,094 mmol) adicionados en porciones a Ta bajo N_2. La mezcla se agita durante 4 horas a 80 °C bajo N_2. La solución se enfrió a Ta, se filtró, la torta del filtro se lavó con EtOAc (5x50 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Gel de sílice C18; H_2O (0,1 % NH_4HCO_3) en ACN, que eluye con un gradiente de 70 % a 80 %. La mezcla se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 51,69 %). ES/MS *m/z* 513,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para (3R)-3-[4-(3-ciano-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y el ajuste del sistema de purificación según corresponda. El catalizador también puede ser $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$. La temperatura varió de 80 °C a 100 °C.

Tabla 47

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
680[1]	(R)-3-(3-(4-(3-ciano-4-(((R)-1-(piridin-2-il)etil)amino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		568,4

681[2]	(3S)-3-[4-(3-ciano-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		513,1
682[3]	4-[4-[3-ciano-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilo-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		527,4
683[4]	4-[4-[3-ciano-5-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metilo-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		527,4

[1] Después de que la mezcla se enfrió a Ta, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante elución con un gradiente de DCM:MeOH (20:1).

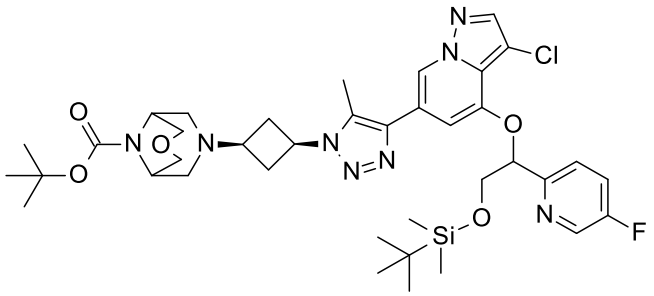
[2] Antes de la purificación, la mezcla se diluyó con H_2O (30 ml), se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida.

[3] Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante elución con DCM:MeOH (20:1).

[4] Purificado por TLC preparativa con PE:EtOAc (1:1).

Preparación 684

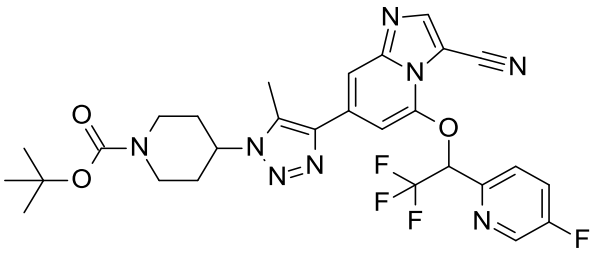
7-((1s,3s)-3-(4-(4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano- 9-carboxilato de *terc* -butilo, isómero 2



Una solución de (1S,3r)-3-(4-(4-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-3-cloropirazolo) [1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutan-1-ol (190 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (214 mg, 1,66 mmol) en DCM (4,0 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con $(CF_3SO_2)_2O$ (1,40 g, 0,50 mmol). La reacción se agita a -78 °C durante 15 minutos. En consecuencia, la reacción se trató con una solución de DIPEA (214 mg, 1,66 mmol) y 9-boc-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano (151 mg, 0,66 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla se calienta a 40 °C durante 16 horas. Después, la reacción se enfría a Ta y se agita durante 2 horas. La reacción se diluyó con H_2O y luego se extrajo con DCM:IPA 4:1. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante elución con 0 % a 100 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 38,5 %) como un sólido bronceado. ES/MS *m/z* 783,4 $[M+H]^+$.

Preparación 685

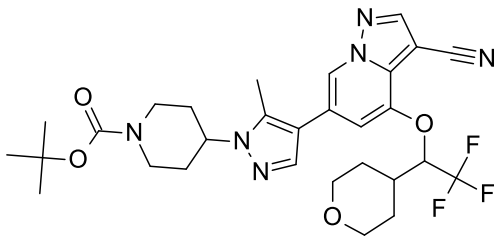
terc -butilo 4-[4-[3-ciano-5-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato



A 4-(4-[3-ciano-5-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc -butilo (600,00 mg, 1,42 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)trifluorometanosulfonato de etilo (0,927 g, 2,83 mmol) en ACN (5,00 ml) se le añadió K_2CO_3 (587,45 mg, 4,25 mmol) a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se agita a 80 °C durante 3 horas. Tras calentar a Ta, la capa ac. se extrae con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 50 % a 60 % de ACN en agua (0,1 % de NH_4HCO_3): UV 254 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (450 mg, 52,88 %). ES/MS *m/z* 601,3 $[M+H]^+$.

Preparación 686

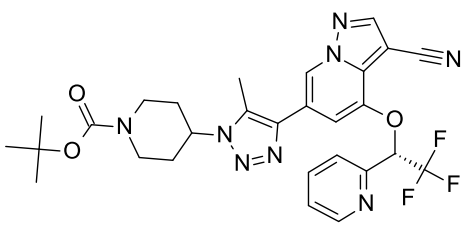
4-(4-[3-ciano-4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

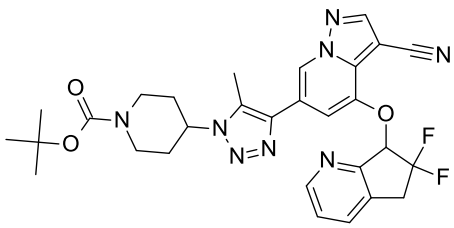
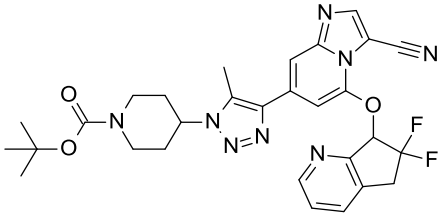


Se trata una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il) trifluorometanosulfonato de etilo (204,12 mg, 0,65 mmol) y K_2CO_3 (267,64 mg, 1,94 mmol) en ACN (5,00 ml) con 4-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300,00 mg, 0,71 mmol) a Ta bajo N_2 y la mezcla se agita durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 20 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; ACN en H_2O, que eluye con un gradiente de 60 % a 65 % para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (320 mg, 84,22 %). ES/MS *m/z* 589,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-[3-ciano-4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y el ajuste del sistema de purificación según corresponda. La torta del filtro también puede lavarse con EtOAc.

Tabla 48

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
687[1]	4-(4-[3-ciano-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		583,4

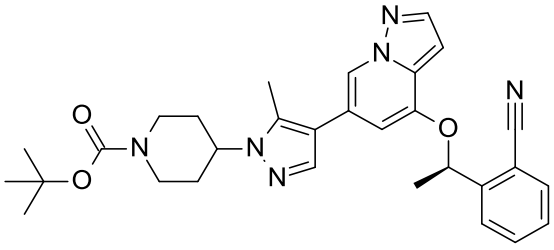
688	4-(4-(3-ciano-4-((6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo		577,3
689[2]	4-[4-[3-ciano-5-[(6,6-difluoro-5,7-dihidrociclopenta[b]piridin-7-il)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo		577,1

1 Después de agitar, la solución se enfría a Ta, se diluye con EtOAc (50 ml), se lava con salmuera (2 x 20 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida.

2 Purificado por cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 55 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

Preparación 690

4-[4-[4-[(1R)-1-(2-cianofenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

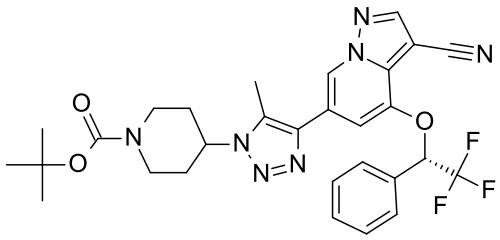


Una mezcla de 4-(4-[4-[(1R)-1-(2-bromofenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-ilo)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 0,94 mmol), $Zn(CN)_2$ (334 mg, 2,84 mmol), Zn (62 mg, 0,95 mmol), X-Phos (226 mg, 0,47 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (434 mg, 0,47 mmol) en DMA (100 ml) se agita durante la noche a 100 ºC bajo N_2. Tras enfriar a Ta, la reacción se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con

salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice mediante elución con EtOAc del 10 % al 100 % en PE para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 78 %) como un sólido amarillo. ES/MS m/z 527,3 $[M+H]^+$.

Preparación 691

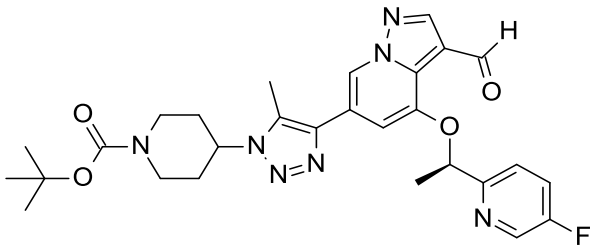
4-[4-[3-ciano-4-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añaden secuencialmente 4-(4-[3-ciano-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 590 µmol), (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-ol (208 mg, 1,18 mmol), PPh_3 (310 mg, 1,18 mmol), DCM (4 ml) y (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (299 mg, 1,30 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas a 50 °C. La mezcla se concentró y se diluyó con NMP. El residuo se purifica mediante el uso de HPLC preparativa, que eluye con un gradiente de ACN:H_2O (10-90 %, HCl al 0,5 %) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (94 mg, 0,14 mmol, 23 %). ES/MS *m/z* 582,4 $[M+H]^+$.

Preparación 692

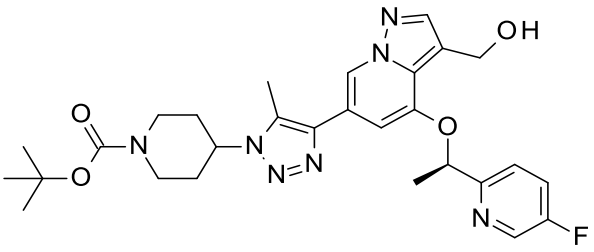
4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-formil-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A $ZnCl_2$ (56,1 mg, 0,41 mmol) y NaH (32,9 mg, 60 % en peso, 0,82 mmol) en un vial sellado bajo N_2, se le añadió (R)-4-(4-(3-ciano-4-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,27 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a 40 °C. En este punto, se adicionó más $ZnCl_2$ (56,1 mg, 0,41 mmol) y NaH (32,9 mg, 60 % en peso, 0,82 mmol) y se continuó agitando durante 1,5 horas a 40 °C. La reacción se enfrió a 0 °C, se adicionó sílice (1,0 g), se diluyó con hexanos (5 ml) y se agitó durante 1 hora a Ta. La suspensión se filtró, se lavó con EtOAc seguido de MeOH al 20 % en DCM y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa mediante elución con un gradiente lineal de 10 % a 100 % de ACN en H_2O para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 20 %) como un sólido blanquecino. ES/MS 550,8 *m/z* $[M+H]^+$.

Preparación 693

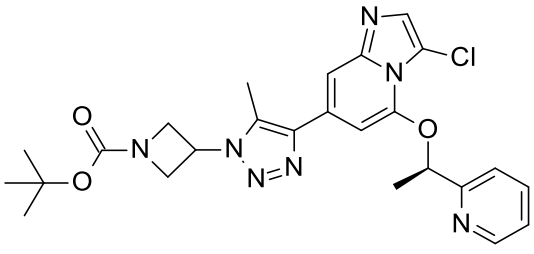
4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se adicionó $NaBH_4$ (2,8 mg, 0,07 mmol) a una solución de (R)-4-(4-(4-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-3-formilpirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en MeOH (3 ml) a Ta. Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOAC y H_2O, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAC (2X). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se usó en una etapa posterior sin purificación adicional. ES/MS 553,8 *m/z* $[M+H]^+$.

Preparación 694

3-[4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

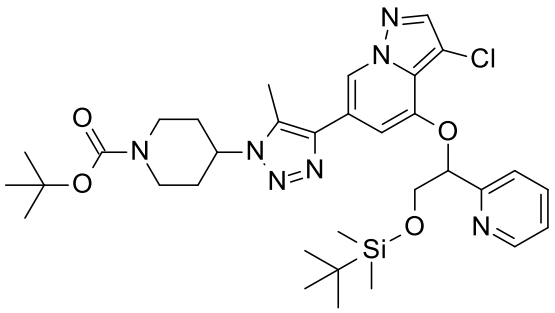


A 3-[5-metil-4-[5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]triazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,00 mg, 0,421 mmol) en DMF (2,00 ml) se le añade 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (41,43 mg, 0,21 mmol) a

Ta bajo N_2. La reacción se agitó a Ta durante 2 h, se inactivó con H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (5 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 65,27 %) como un sólido amarillo. ES/MS, *m/z* 510,0 $[M+H]^+$.

Preparación 695

4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

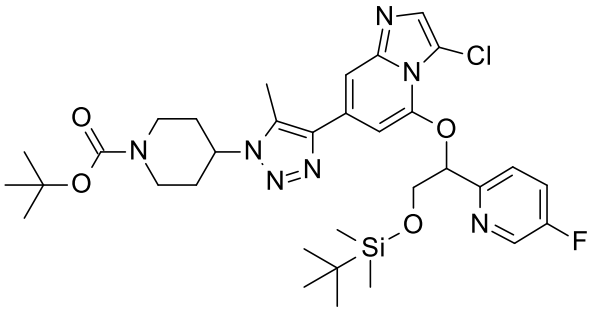


Una mezcla de 4-(4-{4-[(1R)-2-[(trc-butildimetilsilil)oxi]-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il}-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (770 mg, 1,22 mmol) y NCS (146 mg, 1,09 mmol) en DCM (10 ml) se agita durante 3 horas Ta bajo N_2. La reacción se diluye con H_2O (30 ml), se extrae con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 50 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, mediante elución con

PE al 50 % en EA para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 86,22 %) como un sólido de color amarillo claro. %). ES/MS, m/z 668,4 $[M+H]^+$.

Preparación 696

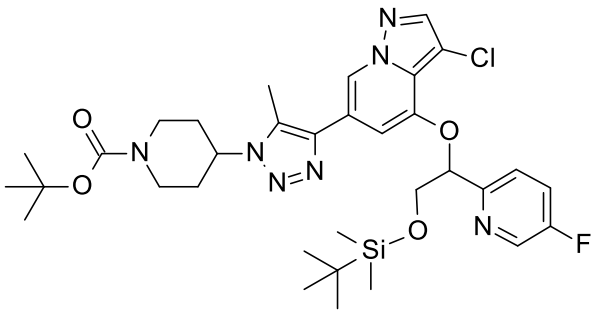
4-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1,53 mmol) y 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (0,272 g, 1,38 mmol) en DCM (10 ml) se agita a Ta durante 2 horas bajo N_2. La reacción se inactivó con H_2O (20 ml) y luego se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, mediante elución con PE/EtOAc (2:1-1:1) para proporcionar el compuesto del título (460 mg, 43,69 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 686,3 $[M+H]^+$.

Preparación 697

4-[4-[4-[2-[*terc* -butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

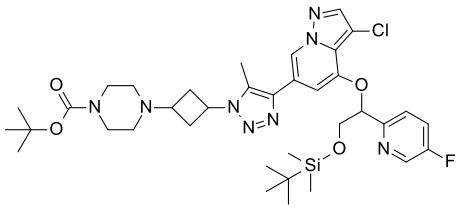
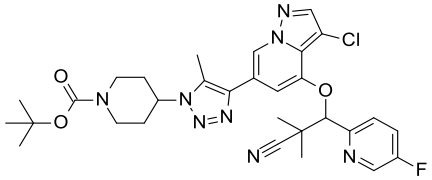
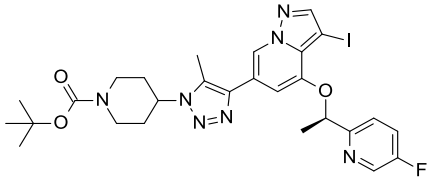
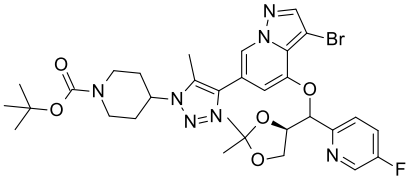
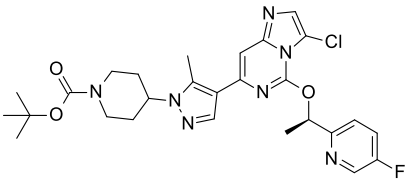
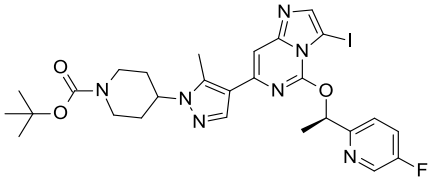
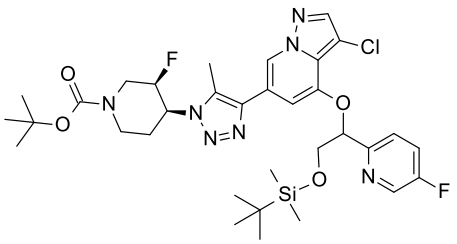


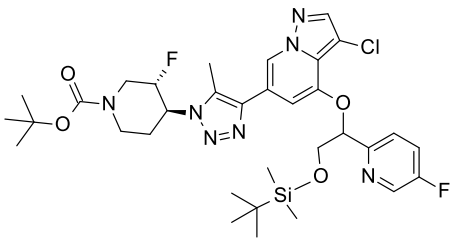
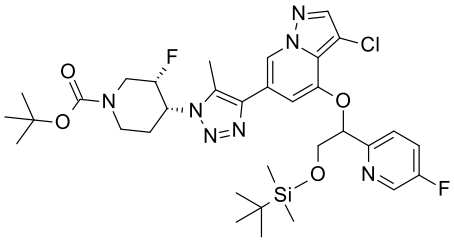
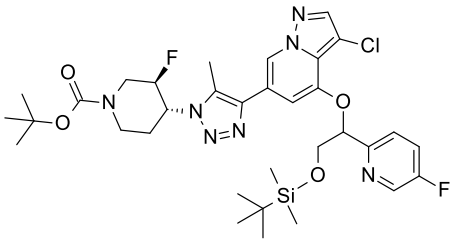
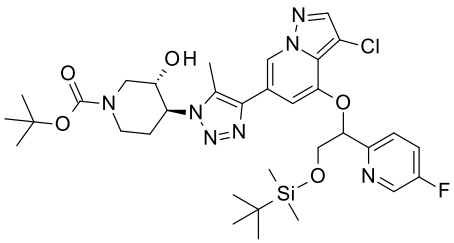
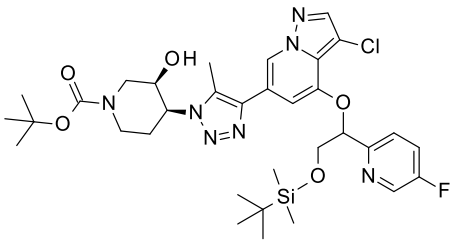
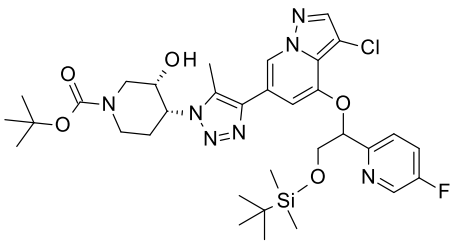
A 4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 ml) se le adicionó NCS (64,22 mg, 0,481 mmol) a Ta bajo N_2. La reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con 65 % a 75 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para dar el compuesto del título (185 mg, 53,25 %) como un aceite amarillo claro. ES/MS *m/z* 686,0 $[M+H]^+$.

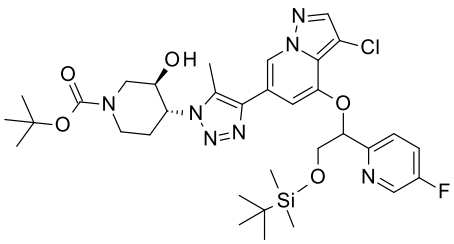
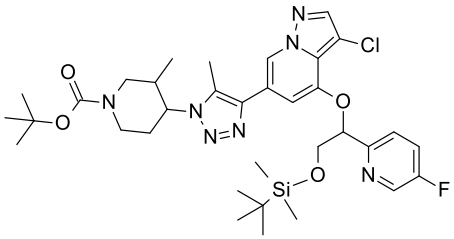
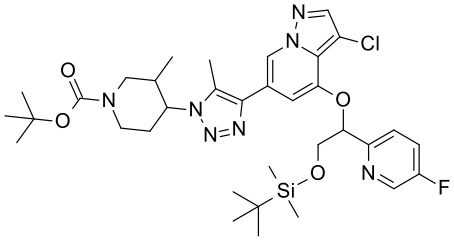
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe para el 4-[4-[4-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de los reactivos apropiados, ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y ajustando el sistema de purificación según corresponda.

Tabla 49

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* [[M+H]$^+$

698[1]	4-[3-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo		741,3
699[2]	4-[4-[3-cloro-4-[2-ciano-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metil-propoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		[Cl^{35}/Cl^{37}] 553,8/555,7 (M-tBu)
700	4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-yodo-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		648,4
701[2]	4-[4-[3-bromo-4-[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-(5-fluoro-2-piridil)metoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		($^{79}Br/^{81}Br$) 685,6/687,6
702[3]	4-[4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		556,2
703[3]	4-[4-[5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-yodo-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		648,2
704[4]	(3R,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		704,3

705[5]	(3S,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		704,2
706[4]	(3S,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		704,4
707[5]	(3R,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		704,4
708[5]	(3S,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		702,4
709[5]	(3R,4S)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		702,2
710[6]	(3S,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		702,4

711[7]	(3R,4R)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		702,4
712[5]	(3RS,4RS)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		700,2
713[5]	(3RS,4SR)-4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, isómero 2		700,2

1 Purificado por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con 70 % a 80 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

2 Purificado por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con 10 % a 100 % de ACN en H_2O.

3 Purificado por cromatografía en gel de sílice, mediante elución con EtOAc del 0 % al 100 % en DCM.

4 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (1:2).

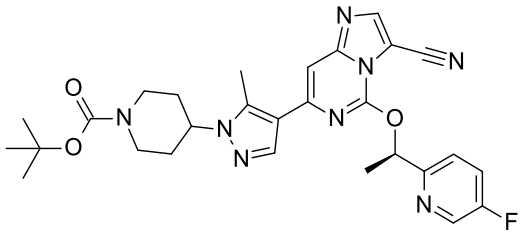
5 Purificado por TLC preparativa con PE:EA (2:1).

6 Purificado por cromatografía en gel de sílice, que eluye con PE:EA (1:1:1:2).

7 Purificado por TLC preparativa PE:EA (1:1).

Preparación 714

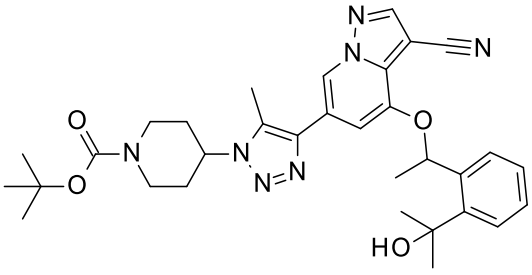
4-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-yodo-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-ilo]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (74,0 mg, 0,11 mmol) y CuCN (11,0 mg, 0,13 mmol) en DMF (2,5 ml) se agita a 100 °C durante 1 hora. Tras enfriar a Ta, la reacción se inactiva con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, mediante elución con 0 % a 100 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 91 %) como una espuma incolora. ES/MS *m/z* 547,2 $[M+H]^+$.

Preparación 715

4-[4-[3-ciano-4-[1-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



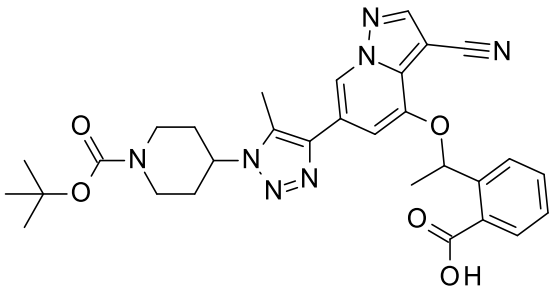
Se adicionó gota a gota una solución de MeMgBr (178 mg, 3 molar, 1,50 mmol) en THF a una solución de 4-(4-(3-ciano-4-(1-(2-(metoxicarbonil)fenil)etoxi)pirazolo[1,5-

a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (292 mg, 0,50 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La reacción se agita durante 2 h a 0 °C.

Se adicionó lentamente H_2O (3 ml) y la mezcla se dejó calentar a Ta. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y H_2O (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, que eluye con un gradiente de 0 % a 100 % de ACN en H_2O para producir el compuesto del título (192 mg, 65,7 %). ES/EM m/z 585,8 [M+H]+.

Preparación 716

Ácido 2-[1-[6-[1-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-4- ácido il]oxietil]benzoico

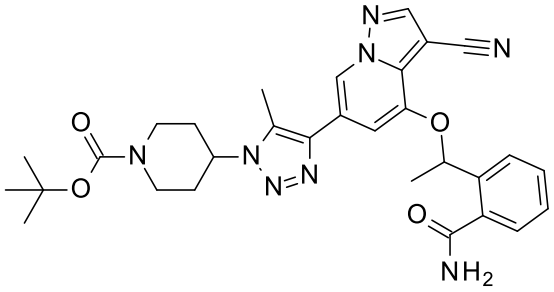


A 4-(4-(3-ciano-4-(1-(2-(metoxicarbonil)fenil)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (274 mg, 468 µmol) en THF (12 ml) se le añadió en LiOH en solución ac. (112 mg, 4,68 mmol) y la mezcla se agita durante 3 horas. El pH se ajustó a 5 mediante el uso de HCl (0,1 M) ac. y luego se adicionó EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos

combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 97,2 %). ES/MS m/z 572,2 $[M+H]^+$.

Preparación 717

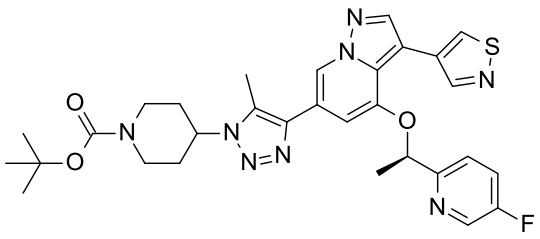
4-[4-[4-[1-(2-carbamoilfenil)etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Al ácido 2-(1-((6-(1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)oxi)etil)benzoico (260 mg, 455 µmol) y NH_4Cl (122 mg, 2,27 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió T3P (868 mg, 50 % en peso, 1,36 mmol) en DMF, seguido de DIEA (588 mg, 4,55 mmol) y la reacción se agita durante 3 horas. La mezcla se diluye con DCM (10 ml) y H_2O (10 ml) y las capas se separan. La capa ac. se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentran al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante elución con ACN del 0 % al 100 % en H_2O para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 31 %). ES/MS m/z 571,3 $[M+H]^+$.

Preparación 718

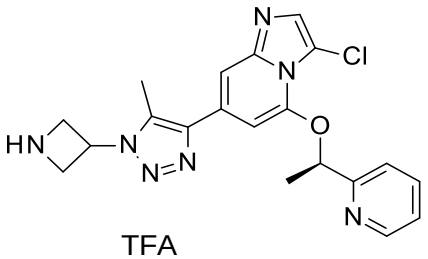
4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-yodo-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 0,93 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-tiazol (293 mg, 1,39 mmol), CsF (422 mg, 2,78 mmol) y Pd(DtBPF)Cl_2 (60,39 mg, 0,09 mmol) en dioxano (4 ml) se agita durante 3 horas 60 °C bajo N_2. La reacción se concentra al vacío. La mezcla se diluye con agua (50 ml), se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa usando las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, que eluye con un gradiente lineal de 30 % a 50 % de ACN en H_2O para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 71,4 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 605,5 $[M+H]^+$.

Preparación 719

7-[1-(azetidin-3-il)-5-metil-triazol-4-il]-3-cloro-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina. TFA

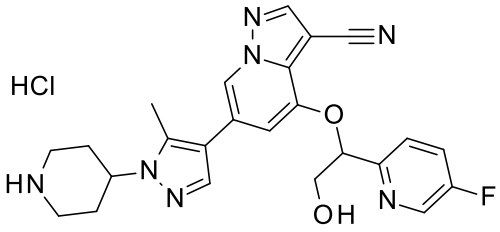


TFA

A una solución agitada de 3-(4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (140,00 mg, 0,28 mmol) en DCM (2,00 ml) se le adicionó TFA (1,00 ml) a Ta bajo N_2. La reacción se agitó durante 1 hora a Ta y luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (120 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se llevó a cabo sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 410,0 $[M+H]^+$.

Preparación 720

4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl

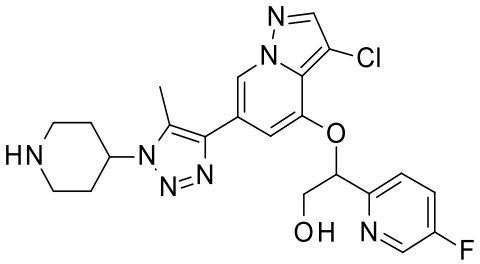


Una mezcla de 4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo(2,7 g, 4,00 mmol) en DCM (50 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (25 ml) se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se concentró al vacío para

dar el compuesto del título (2,3 g, bruto, sal de HCl), que se lleva adelante sin una purificación adicional. ES/MS *m/z* 462,2 $[M+H]^+$.

Preparación 721

2-[3-cloro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro- 2-piridil)etanol. HCl

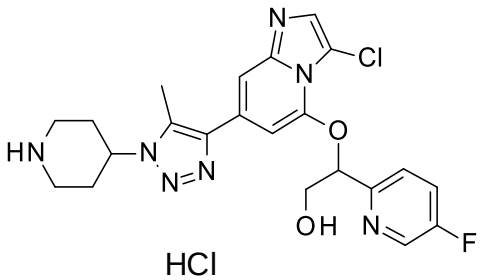


HCl

Una solución de 4-[4-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (175 mg, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agita a Ta durante 1 hora bajo N_2. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título (165 mg) que se lleva adelante sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 472,2 $[M+H]^+$.

Preparación 722

2-[3-cloro-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol. HCl



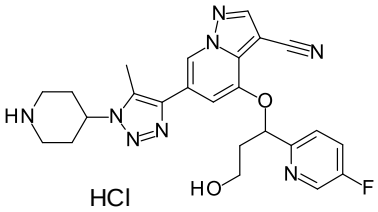
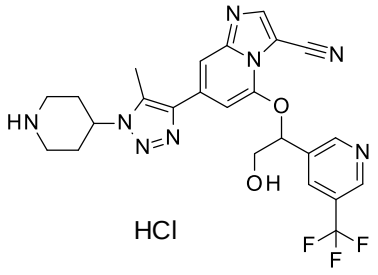
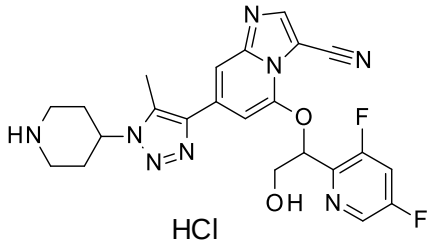
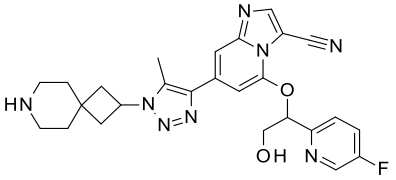
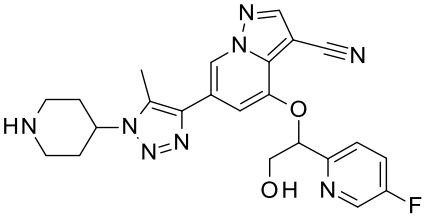
HCl

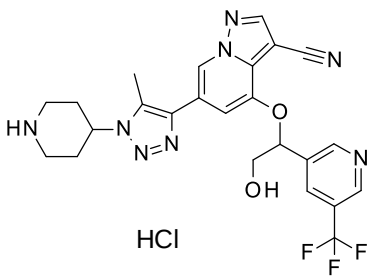
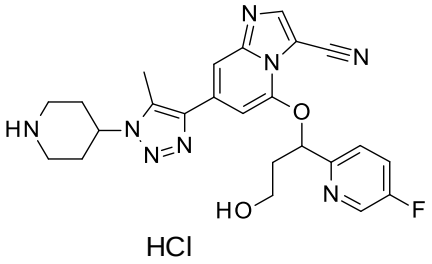
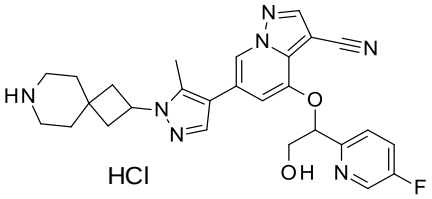
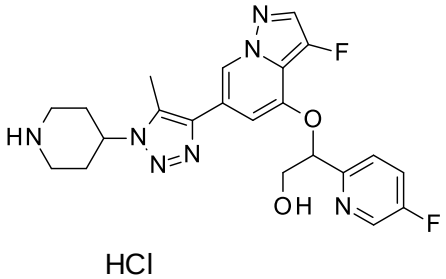
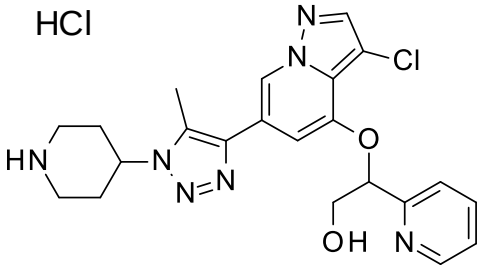
Al 4-[4-[5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo(450 mg, 0,66 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml). Después de agitar durante 1 hora a Ta, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, sal de HCl) que se lleva adelante sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 472,2 $[M+H]^+$.

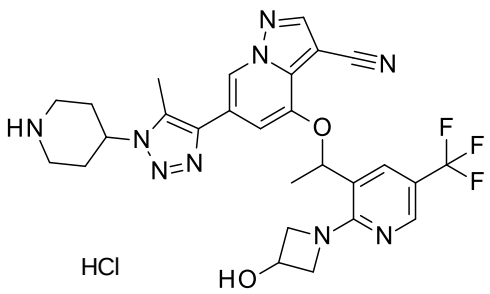
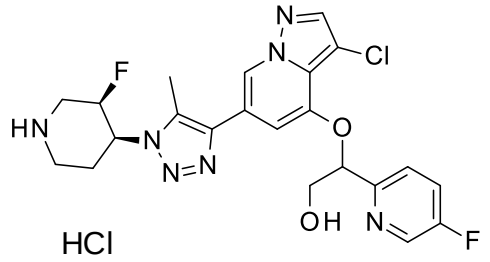
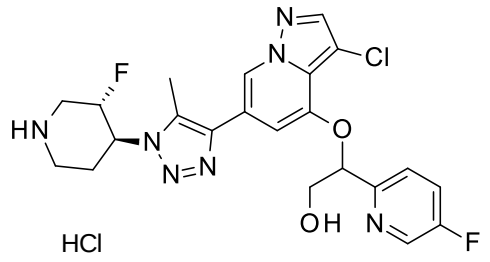
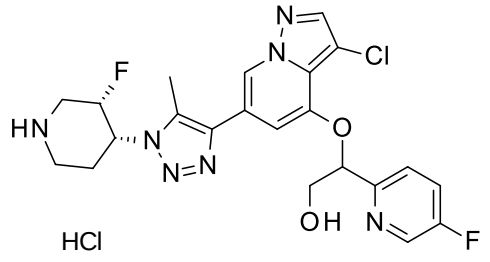
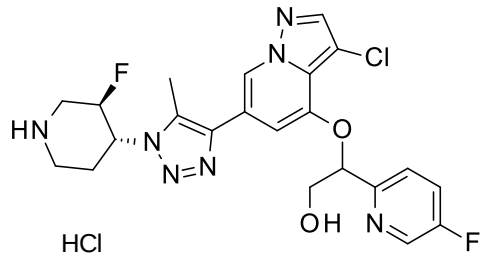
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe para 2-[3-cloro-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl mediante el uso de los reactivos apropiados, ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y ajustando el sistema de purificación según corresponda. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

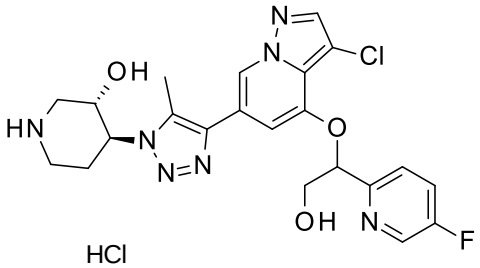
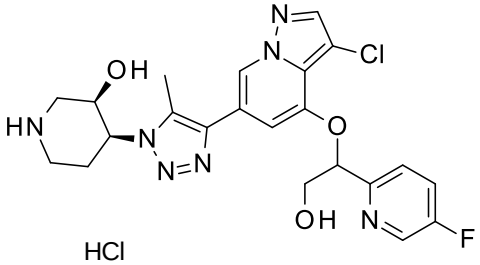
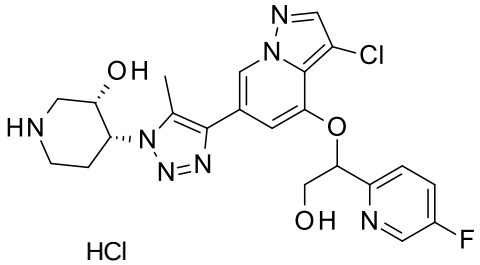
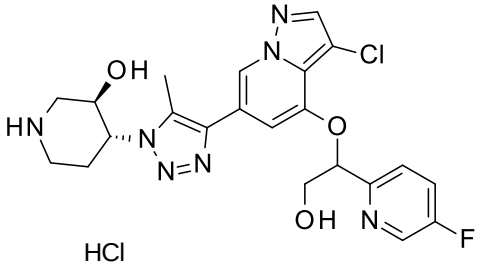
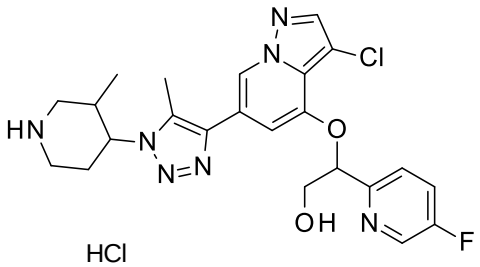
Tabla 50

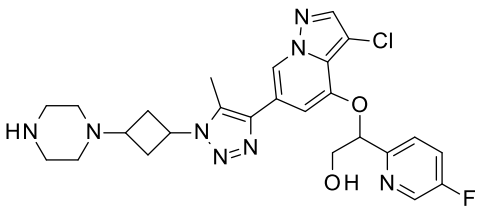
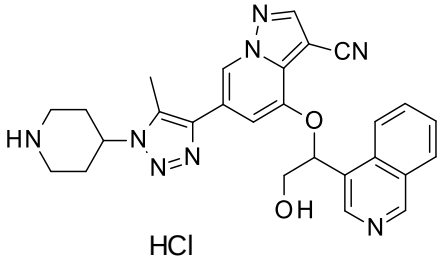
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

723	4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-3-hidroxi-propoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl	 HCl	477,4
724	5-[2-hidroxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl	 HCl	513,3
725	5-[1-(3,5-difluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo. HCl	 HCl	481,1
726	7-[1-(7-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl	 HCl	503,3
727	4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl	 HCl	463,1

728	4-[2-hidroxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl		513,3
729	5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-3-hidroxi-propoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a] piridina-3-carbonitrilo. HCl		477,2
730	6-[1-(7-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. HCl		502,3
731	2-[3-fluoro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl		456,2
732	2-[3-cloro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(2-piridilo)etanol HCl		454,2

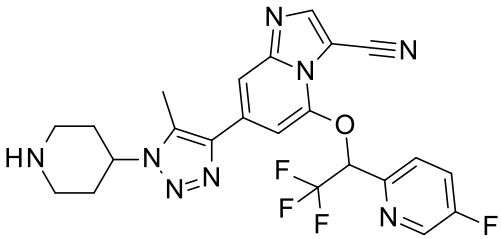
733	4-[1-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-ilo]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		568,2
734	2-[3-cloro-6-[1-[(3R,4S)-3-fluoro-4-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl, isómero 2		490,2
735	2-[3-cloro-6-[1-[(3S,4S)-3-fluoro-4-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl, isómero 2		490,2
736	2-[3-cloro-6-[1-[(3S,4R)-3-fluoro-4-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl, isómero 2		490,2
737	2-[3-cloro-6-[1-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl, isómero 2		490,1

738	(3S,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-3-ol HCl, isómero 2	 HCl	488,2
739	(3R,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-3-ol HCl, isómero 2	 HCl	488,2
740	(3S,4R)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-3-ol HCl, isómero 2	 HCl	488,1
741	(3R,4R)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-3-ol HCl, isómero 2	 HCl	488,2
743	2-[3-cloro-6-[5-metil-1-[(3RS,4SR)-3-metil-4-piperidil]triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl	 HCl	486,2

744	Cis-2-[3-cloro-6-[5-metil-1-(3-piperazin-1-ilciclobutil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl	 HCl	527,2
745	4-[2-hidroxi-1-(4-isoquinolil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	495,2

Preparación 746

7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl

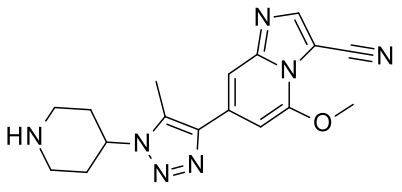


HCl

A una solución agitada de 4-[4-[3-ciano-5-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (450,00 mg, 0,75 mmol) en DCM (5,00 ml) se le adicionó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a Ta durante 1 h, luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg). El compuesto del título se lleva adelante sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 501,2 $[M+H]^+$.

Preparación 747

5-metoxi-7-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl

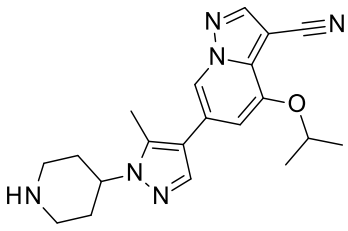


HCl

Una solución de 4-(4-[3-etinil-5-metoxiimidazo[1,2-a]272iridina-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (450,00 mg, 1,03 mmol), DCM (10 ml) y HCl (4 M) en 1,4-dioxano (10,00 ml) se agita durante 2 horas a Ta La mezcla se concentra bajo presión reducida, se diluye con EtOAc (3 ml) y hexanos (20 ml) y se agita durante 5 min. El sólido se recoge mediante filtración y la torta del filtro se lava con hexanos (2 x 10 ml) y se liofiliza para dar el compuesto del título como un sólido marrón (110 mg, 28,6 %). ES/EM m/z 338,0 [M+H]+.

Preparación 748

4-isopropoxi-6-[5-metil-1-[piperidin-4-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. TFA

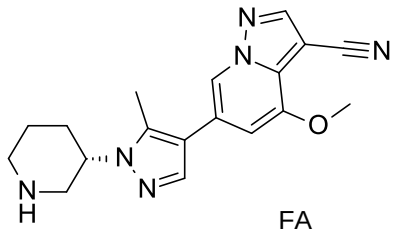
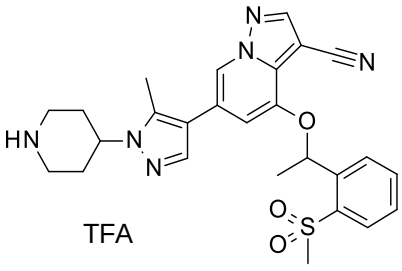


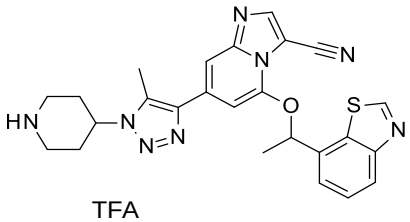
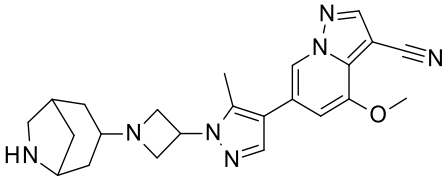
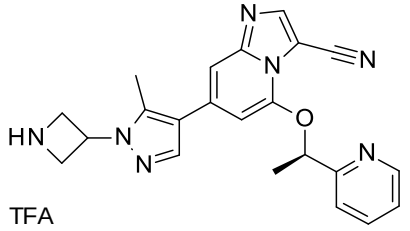
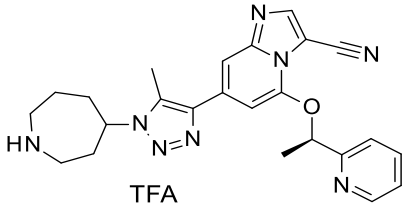
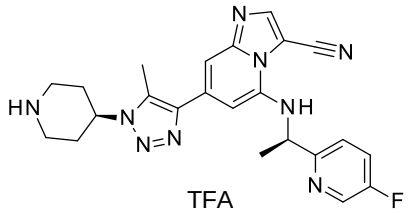
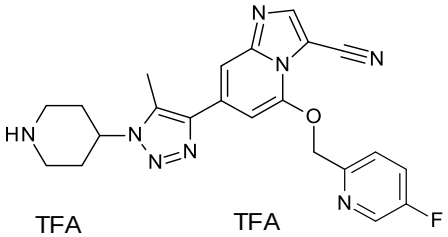
Se agita 4-[4-(3-ciano-4-isopropoxi-pirazolo[1,5-a]272iridina-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 0,16 mmol) a Ta en TFA (1 ml) durante

30 min. La mezcla se concentra hasta sequedad para dar el compuesto del título (54,2 mg, 92,12 %) que se usa sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 365,2 $[M+H]^+$

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe para el 4-isopropoxi-6-[5-metil-1-[piperidin-4-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y ajustando el sistema de purificación según corresponda. La temperatura varió de Ta a 50 °C. La mezcla también puede inactivarse con Na_2CO_3 saturado acuoso y extraerse con EtOAc. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

Tabla 51

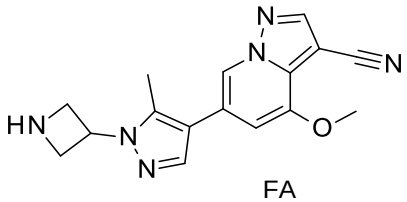
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
749[1]	4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3S)-piperidin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.FA	 FA	337,20
750	6-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-4-[1-(2-metilsulfonilfenil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo, TFA	 TFA	505,2

751	5-[1-(1,3-benzotiazol-7-il)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. TFA	 TFA	485,1
752	6-[1-[1-(6-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)azetidin-3-il]-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. TFA	 TFA	418,2
753	7-[1-(azetidin-3-il)-5-metil-pirazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. TFA	 TFA	400,0
754	7-[1-(azepan-4-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. TFA	 TFA	443,2
755	5-[[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etil]amino]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo. TFA	 TFA	446,2
756	5-[(5-fluoro-2-piridil)metoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo. 2 TFA	 TFA TFA	433,2

[1] Cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: C18; que eluye con un gradiente de 50-70 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

Preparación 757

6-[1-(azetidin-3-il)-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.FA

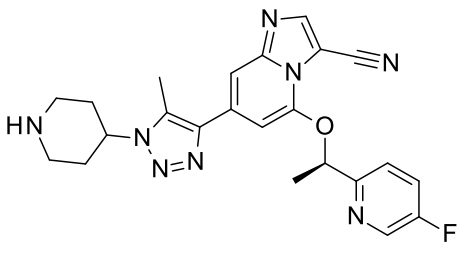


FA

Una solución de 3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]274iridina-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg, 1,18 mmol) y TFA (20 ml) en DCM (20 ml) se agita durante 30 min a Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El pH del residuo se ajusta a pH 8 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM:iPrOH (3:1) (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (1 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 0 % a 30 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 57 %). ES/MS *m/z* 309,05 $[M+H]^+$.

Preparación 758

5-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]-7-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl

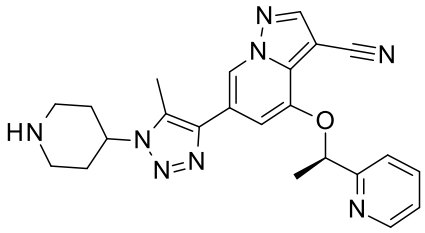


HCl

Una solución agitada de 4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]275iridina-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,128 mmol) en DCM (3,0 ml) se trata con HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,0 ml) y se agita durante 30 min a Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se lava con EtOAc (3 x 20 ml) para dar el compuesto del título (95 mg, bruto) como un sólido amarillo. ES/MS *m/z* 447,2 $[M+H]^+$.

Preparación 759

6-[5-Metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(275iridina-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA

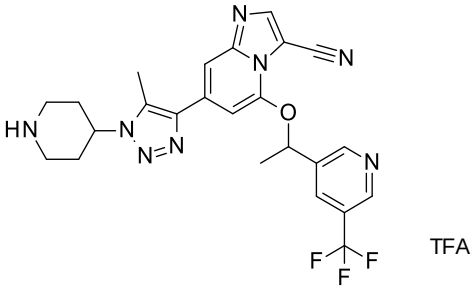


TFA

Una solución de 4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(275iridina-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]275iridina-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (354 mg, 0,67 mmol) y TFA (1 ml) se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante trituración con MTBE (5 ml). Los sólidos precipitados se colectan por filtración y se lavan con MTBE (2 x 2 ml) para dar el compuesto del título (456 mg) como un sólido marrón, que se usa directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 429,3 $[M+H]^+$.

Preparación 760

7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etilamino]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA

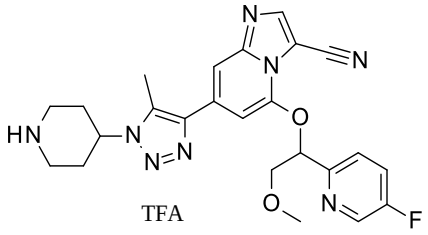


TFA

Una solución de 4-[4-[3-ciano-5-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]276piridina-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150,00 mg, 0,251 mmol), TFA (5 ml) y DCM (10 ml) se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ES+H, *m/z* 497,3 $[M+H]^+$.

Preparación 761

5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA



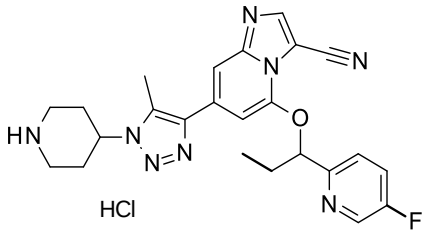
TFA

Una mezcla de 4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]imidazo[1,2-a]276iridina-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150,00 mg, 0,26 mmol) en TFA (2,00 ml) y DCM (4,00 ml) se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2.

La mezcla se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título que se usa directamente sin purificación adicional (140 mg). ES/MS *m/z* 477,2 $[M+H]^{+\cdot}$

Preparación 762

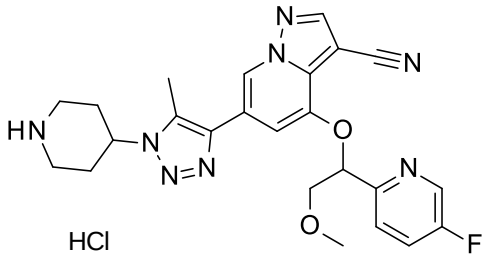
5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl



Una mezcla de (200,00 mg, 0,36 mmol) 4-[4-[3-ciano-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en HCl 4 M (gas) en 1,4-dioxano (2,00 ml) y DCM (3,00 ml) se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg) que se usa directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 461,3 $[M+H]^+$.

Preparación 763

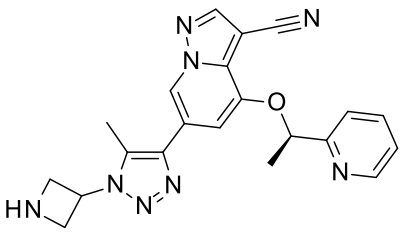
4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl

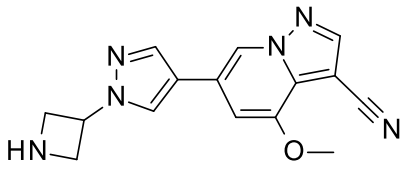
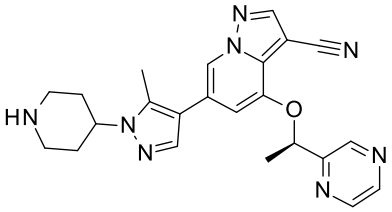
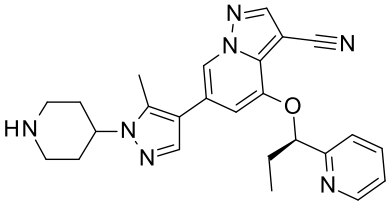
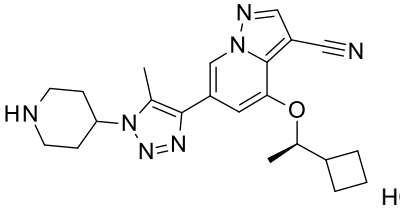
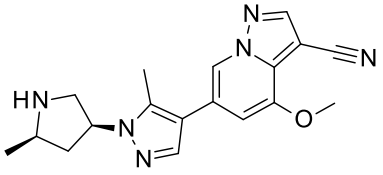
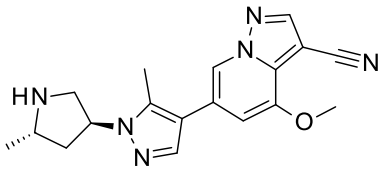
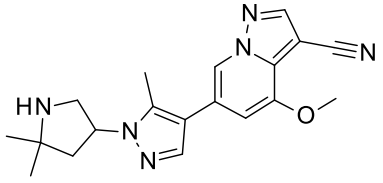


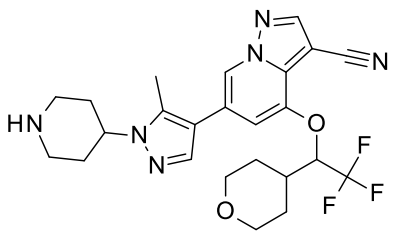
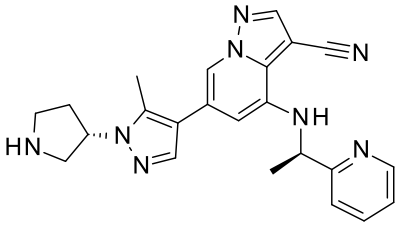
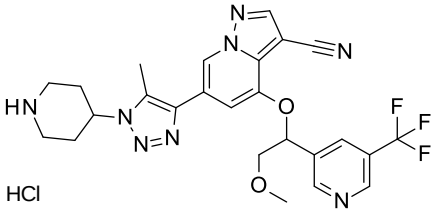
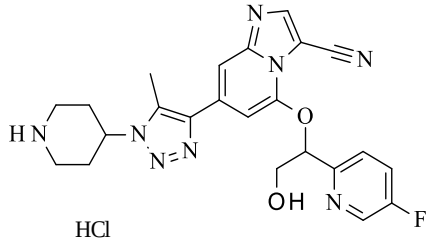
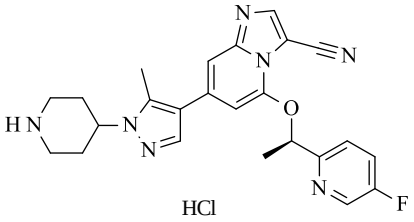
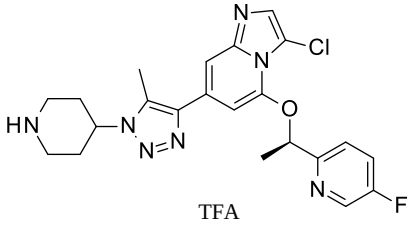
Una mezcla de 4-[4-[3-ciano-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo(180,00 mg, 0,31 mmol) en HCl 4 M (gas) en 1,4-dioxano (2,00 ml) y DCM (4,00 ml) se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (160 mg) que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 477,2 $[M+H]^+$.

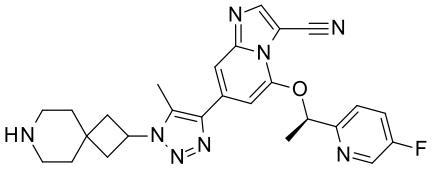
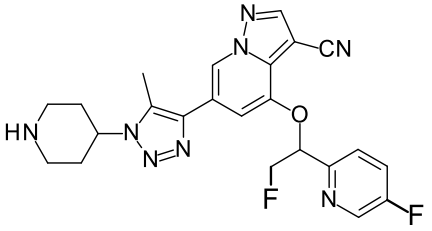
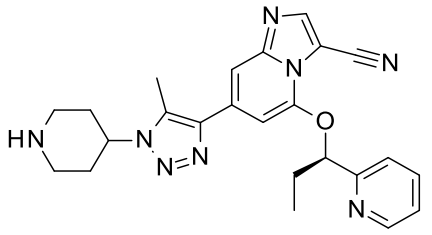
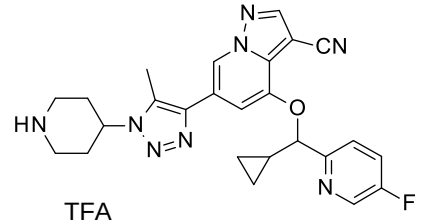
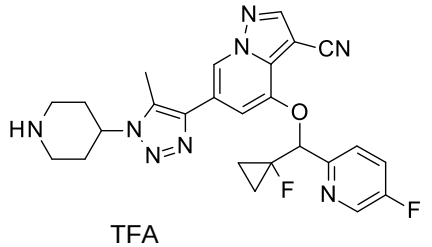
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-ilo]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y el ajuste del sistema de purificación según corresponda. El TFA y trifluoroacetaldehído pueden sustituirse por HCl. Los sólidos precipitados también pueden triturarse con Et_2O y DCM. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

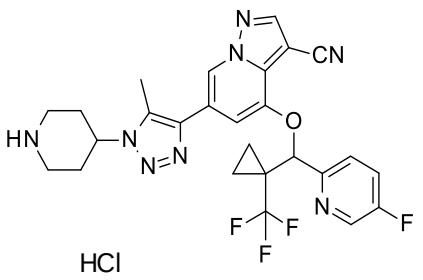
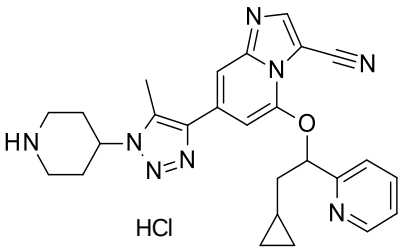
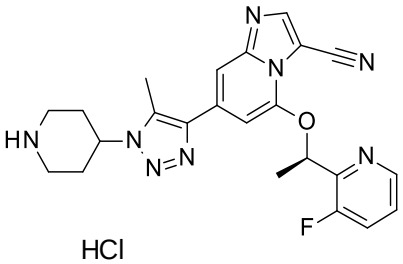
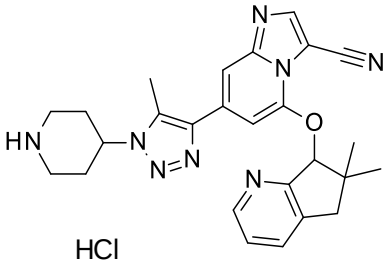
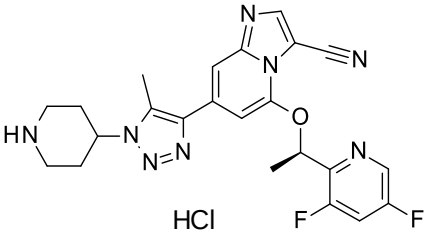
Tabla 52

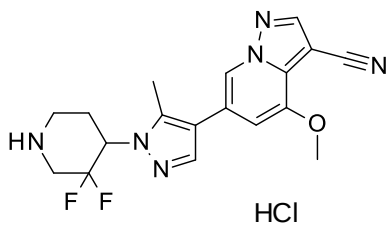
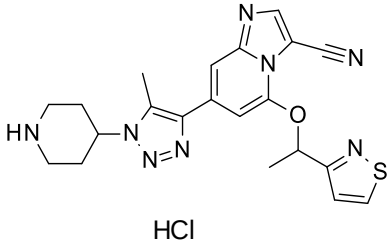
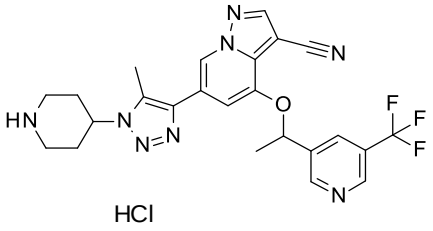
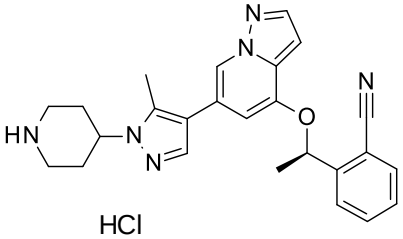
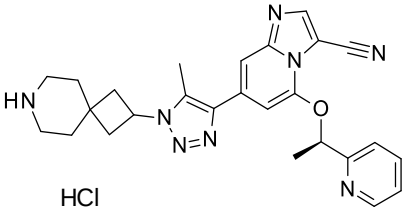
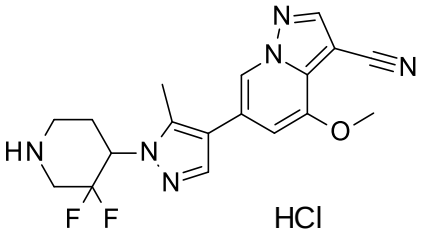
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
764	6-[1-(azetidin-3-il)-5-metil-1,2,3-triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	400,1

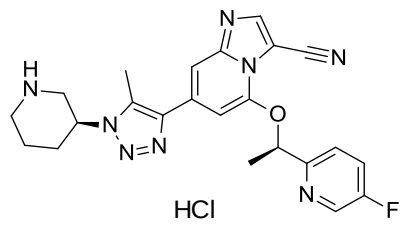
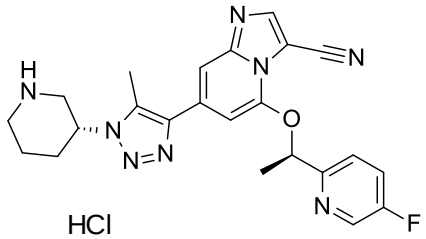
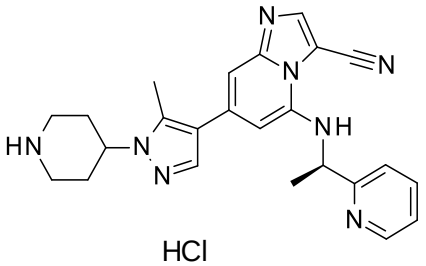
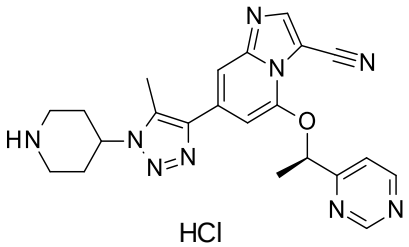
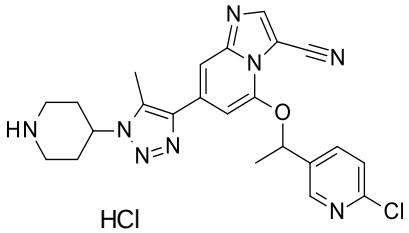
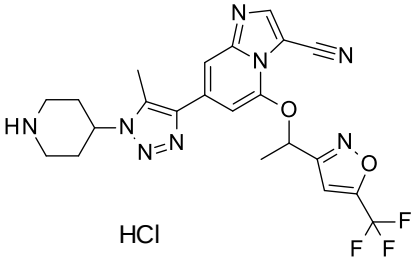
765	6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	295,2
766	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[(1R)-1-(pirazin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	429,2
767	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[(1R)-1-(278iridina-2-il)propoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	442,4
768	4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi]-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	406,3
769	4-metoxi-6-(5-metil-1-((3S,5R)-5-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	337,2
770	4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3S,5S)-5-metilpirrolidin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	337,1
771	6-[1-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	351,2

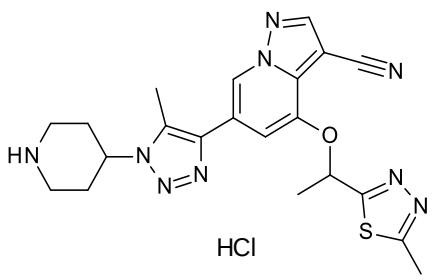
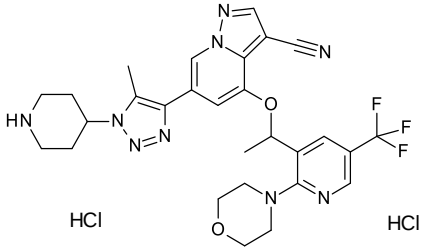
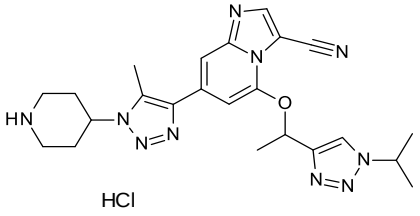
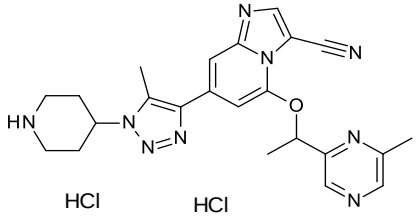
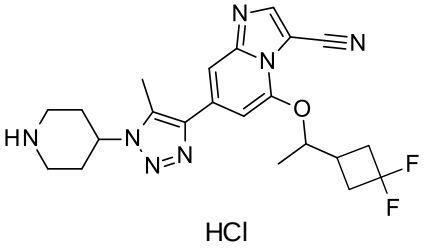
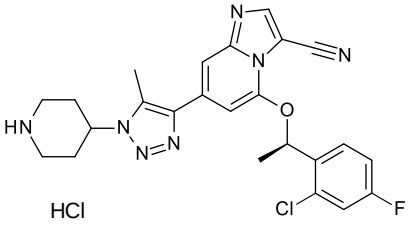
772	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	489,1
773	6-[5-metil-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(279iridina-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	413,1
774	4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	527,2
775	5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	463,1
776	5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	446,4
777	3-cloro-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina.TFA	 TFA	456,1

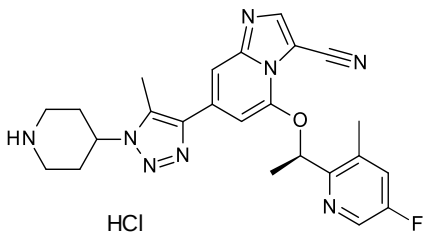
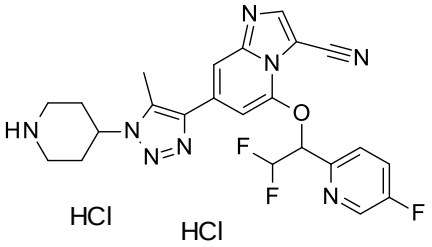
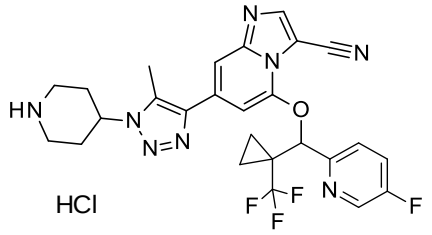
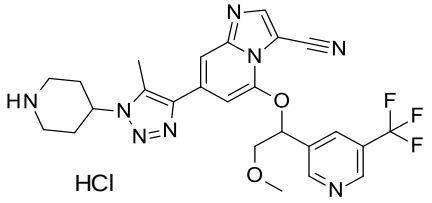
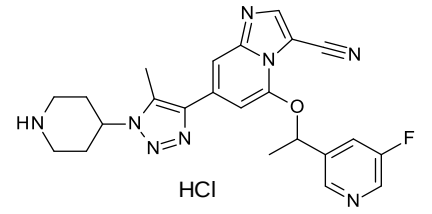
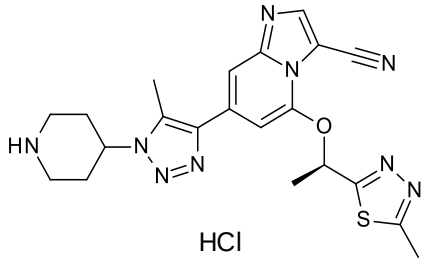
778	7-[1-(7-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	487,2
779	4-[2-fluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo di-HCl	 HCl HCl	464,8
780	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)propoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2 TFA	 TFA	442,9
781	4-[ciclopropil-(5-fluoro-2-piridil)metoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo TFA	 TFA	a
782	4-[(1-fluorociclopropil)-(5-fluoro-2-piridil)metoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo TFA	 TFA	492,8

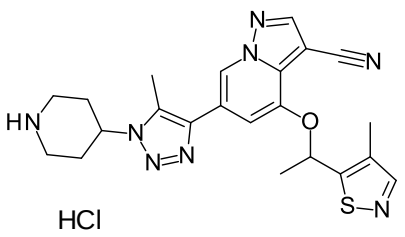
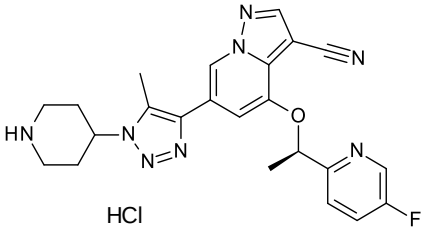
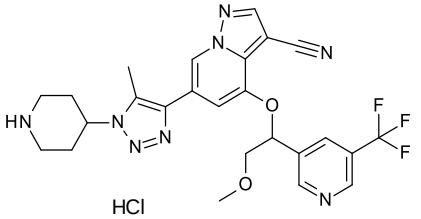
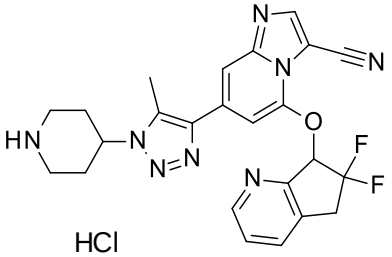
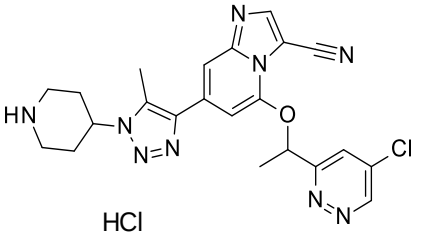
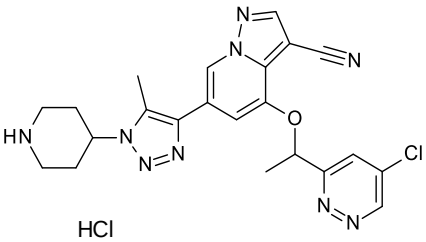
783	4-[(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		541,1
784	5-[2-ciclopropil-1-(2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		469,2
785	5-[(1R)-1-(3-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		447,2
786	5-[(6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[b]piridin-7-il)oxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		469,2
787	5-[1-(3,5-difluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		464,8 $[M]^+$

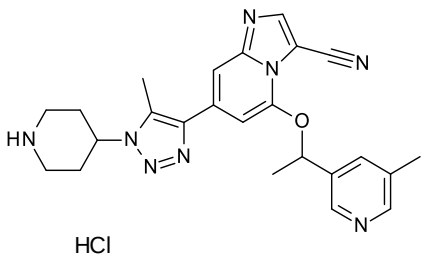
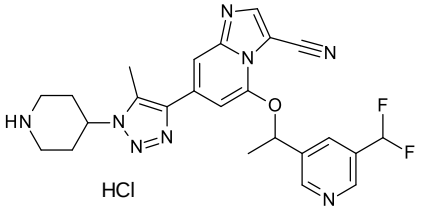
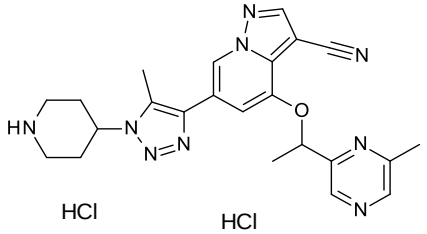
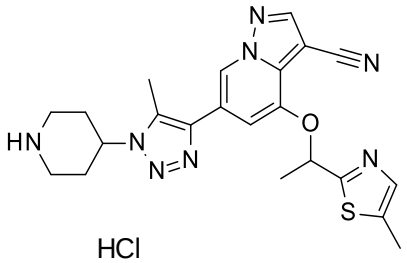
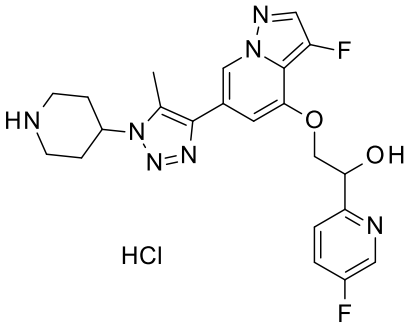
788	6-[1-(3,3-difluoro-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		373,3
789	5-(1-isotiazol-3-iletoxi)-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		435,10
790	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		497,1
791	2-[(1R)-1-[6-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxietil]benzonitrilo HCl		427,2
792	7-[1-(7-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		469,3
793	6-[1-(3,3-difluoro-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		373,3

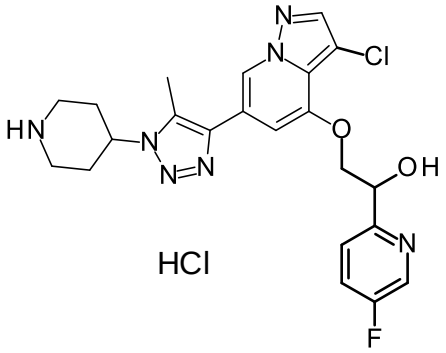
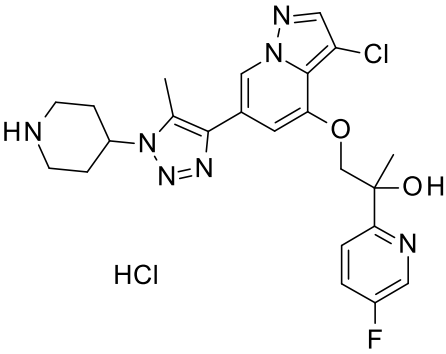
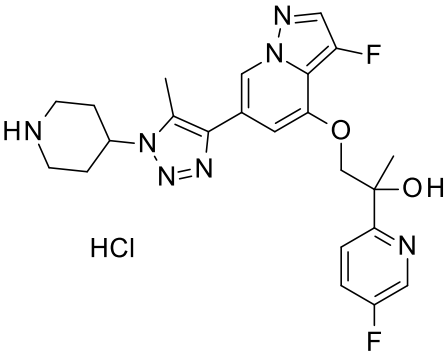
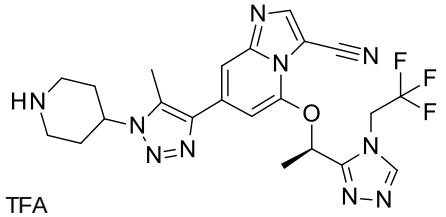
794	5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-[(3S)-3-piperidil]triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	447,1
795	5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-[(3R)-3-piperidil]triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	447,2
796	7-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-5-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	427,1
797	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[(1R)-1-pirimidin-4-iletoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	430,2
798	5-[1-(6-cloro-3-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	*a*
799	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	487,2

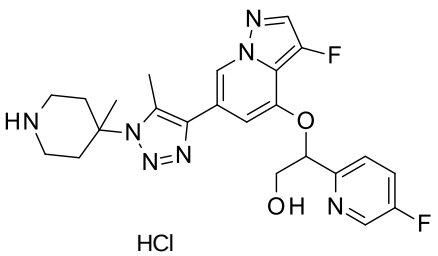
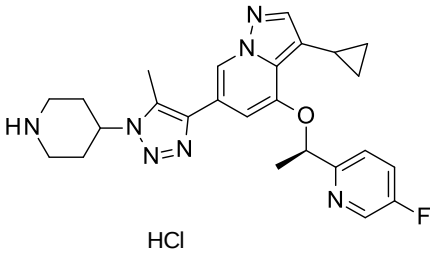
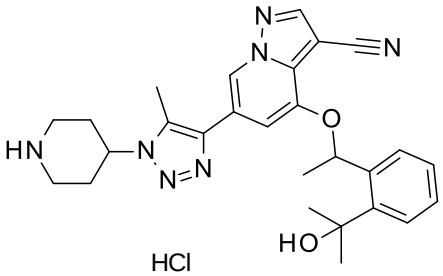
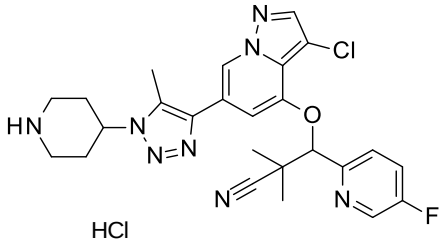
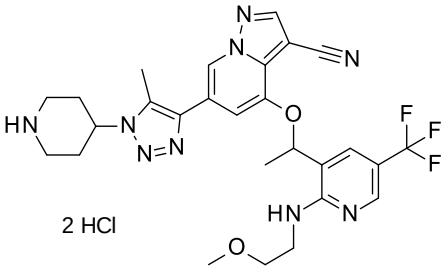
800	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		450,1
801	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-[2-morfolino-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo 2 HCl		582,3
802	5-[1-(1-isopropiltriazol-4-il)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		461,2
803	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-(6-metilpirazin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo 2 HCl		444,2
804	5-[1-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		442,2
805	5-[(1R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		479,2 $[M]^+$

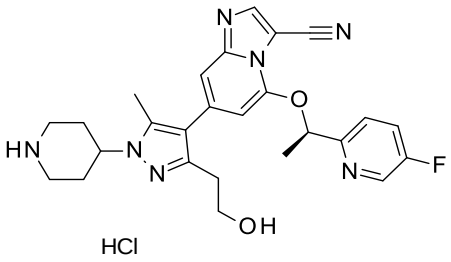
806	5-[(1R)-1-(5-fluoro-3-metil-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		461,1
807	5-[2,2-difluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo di-HCl		483,2
808	5-[(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		541,2
809	5-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		527,1
810	5-[1-(5-fluoro-3-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		447,3
811	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		450,1

812	4-[1-(4-metilisotiazol-5-il)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		449,20
813	4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina -3-carbonitrilo HCl		447,2
814	4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		527,2
815	5-[(6,6-difluoro-5,7-dihidrociclopenta[b] piridin-7-il)oxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl		477,1
816	5-[1-(5-cloropiridazin-3-il)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl		464,1
817	4-[1-(5-cloropiridazin-3-il)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl		464,1

818	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl	 HCl	443,2
819	5-[1-[5-(diifluorometil)-3-piridil]etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo. HCl	 HCl	479,1
820	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-(6-metilpirazin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. 2 HCl	 HCl HCl	444,2
821	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-(5-metiltiazol-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	449,2
822	2-[3-fluoro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl	 HCl	456,2

823	2-[3-cloro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-1-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl		472,2
824	1-[3-cloro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)propan-2-ol HCl		486,2
825	1-[3-fluoro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)propan-2-ol HCl		470,2
826	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[(1R)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo TFA		501,2

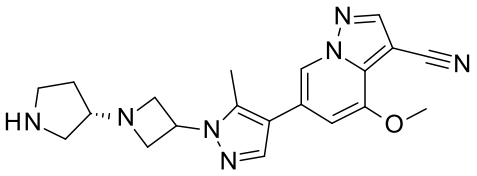
827	2-[3-fluoro-6-[5-metil-1-(4-metil-4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl, isómero 2	 HCl	470,2
828	3-ciclopropil-4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina HCl	 HCl	461,9
829	4-[1-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	485,9
830	3-[3-cloro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-3-(5-fluoro-2-piridil)-2,2-dimetil-propanonitrilo 2HCl	 HCl	481,7 [M-2H-CN]$^+$
831	4-[1-[2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo 2HCl	 2 HCl	570,2

821	5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[3-(2-hidroxietil)-5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	490,3

a El material se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 833

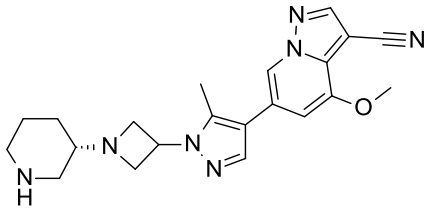
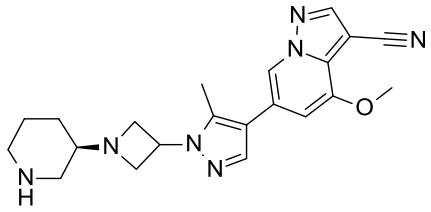
4-metoxi-6-(5-metil-1-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]piridina290-3-il]pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo

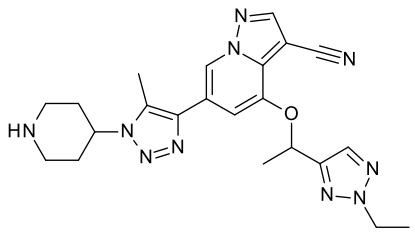
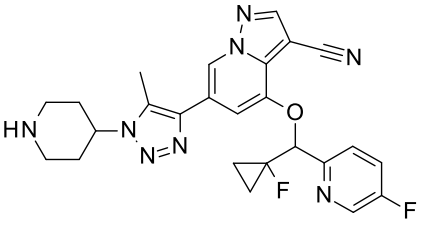
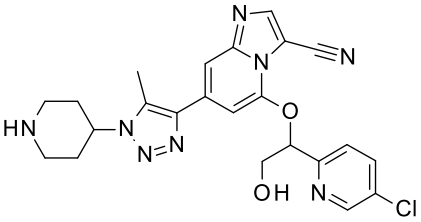
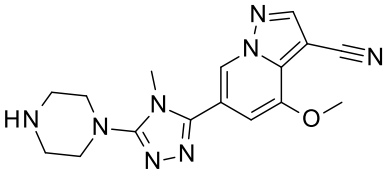
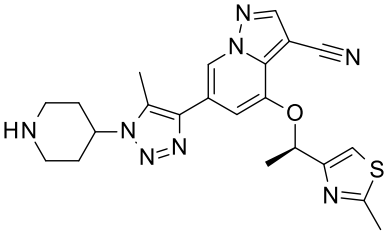
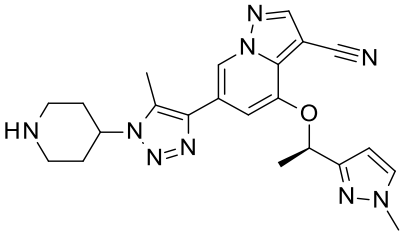


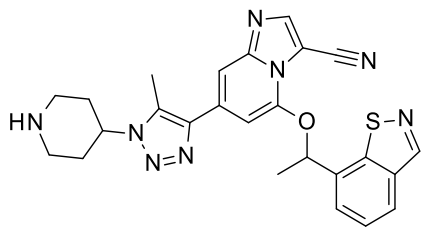
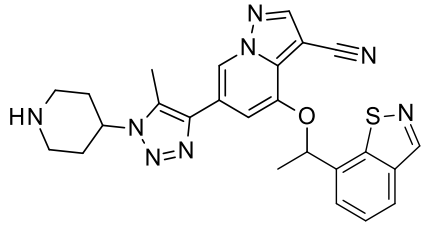
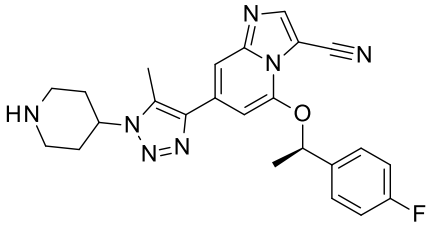
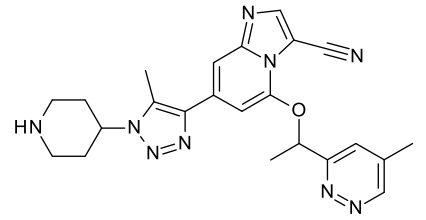
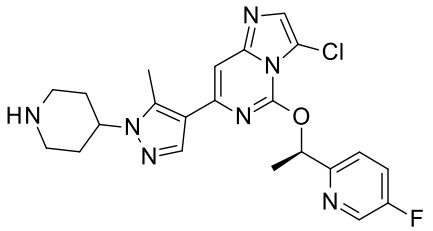
Una mezcla de (3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]290iridina-6-il]-5-metilpirazol-1-il-piridina290-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0,42 mmol) en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) se agita durante 2 horas a Ta La mezcla se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite verde oscuro (260 mg). El pH del producto bruto (60 mg) se ajusta con $NaHCO_3$ y se purifica por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con un gradiente de 20 % a 35 % de ACN en H_2O (10 mmol/l de NH NH_4HCO_3), velocidad de flujo: 25 ml/min 254 nm; El $t_{(R)}$ 5,57 min para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 12,7 %). ES/MS *m/z* 378,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para (S)-4-metoxi 6-(5-metil-1-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]piridina290-3-il]pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y ajustando el sistema de purificación según corresponda. El producto bruto también puede disolverse en MeOH y también puede usarse Na_2CO_3 como base alternativa. La 2,6-lutidina en DCM también puede usarse como combinación de base y solvente. También puede usarse HCl en 1,4-dioxano en lugar de TFA. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

Tabla 53

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
834[1]	4-metoxi-6-[5-metil-1-[1-[(3S)-3-piperidil]piridin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		392,05
835[2]	4-metoxi-6-[5-metil-1-[1-[(3R)-3-piperidil]piridin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		392,20

836[3]	4-[1-(2-etiltriazol-4-il)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		447,2
837[3]	4-[(1-fluorociclopropil)-(5-fluoro-2-piridil)metoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		492,8
838[4]	5-[1-(5-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		479,1
839[5,6,7]	4-metoxi-6-(4-metil-5-piperazin-1-il-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		339,2
840[8]	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(2-metiltiazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		449,2
841[8]	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(1-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		432,2

842[9]	5-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		485,1
843[9]	4-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		485,2
844[10]	5-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		446,2
845[11]	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		444,2
846[12]	3-cloro-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]imidazo[1,2 -c]pirimidina		439,2

1 HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con 38-50 % de MeOH en H_2O (0,05 % de NH_3H_2O).

2 Cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18, que eluye con un gradiente de acetonitrilo al 30-60 % en H_2O (0,1 % de NH_3H_2O).

3 Cromatografía de fase inversa mediante elución con un gradiente de 0-100 % de ACN en H_2O.

4 Purificado por cromatografía ultrarrápida inversa: Columna, C18; que eluye con 50 % a 55 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4OH), gradiente de 50 % a 55 %.

5 La reacción se diluyó con $CHCl_3$:*i*PrOH 3:1 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM:*i*PrOH 4:1, se lavó con $NaHCO_3$, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.

6 Cromatografía C18 de fase inversa que eluye con 10 % a 95 % de ACN en H_2O.

7 Cromatografía C18 de fase inversa que eluye con 10 % a 100 % de ACN en H_2O.

8 Los volátiles se eliminaron y los residuos se filtraron a través de un cartucho de carbonato.

9 La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. y la mezcla se extrajo con DCM.

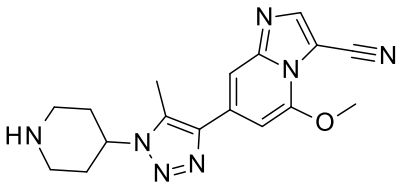
10 Purificado por cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

11 Purificado por cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 0 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

12 Reacción concentrada al vacío. El residuo se disolvió en $CHCl_3$:IPA 3:1, se lavó con $NaHCO_3$ ac., H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.

Preparación 847

5-metoxi-7-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl

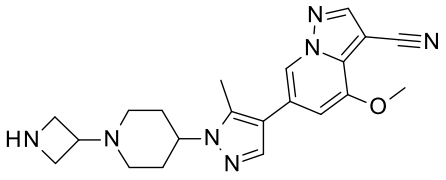


HCl

Una solución de 4-(4-[3-etinil-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (450,00 mg, 1,03 mmol), DCM (10 ml), HCl (4 M) en 1,4-dioxano (10,00 ml) se agitó durante 2 h a Ta. La mezcla se concentra bajo presión reducida, se diluye con EtOAc (3 ml) y hexanos (20 ml) y se agita durante 5 min. El sólido se recolecta por filtración y la torta del filtro se lava con hexanos (2 x 10 ml) y se liofiliza para dar el compuesto del título (110 mg, 28,6 %) como un sólido marrón. ES/EM m/z 338,0 [M+H]+.

Preparación 848

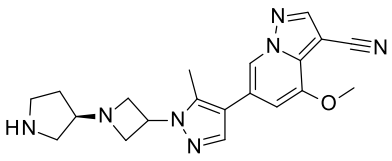
6-[1-[1-(azetidin-3-il)piperidin-4-il]-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

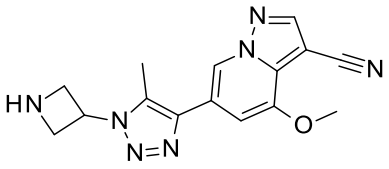
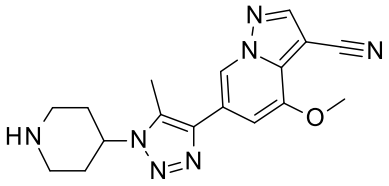
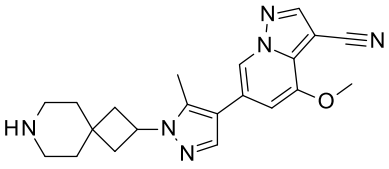
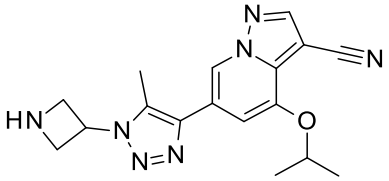
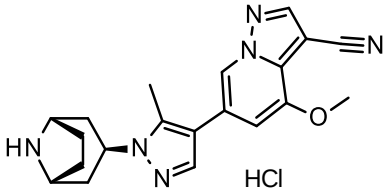
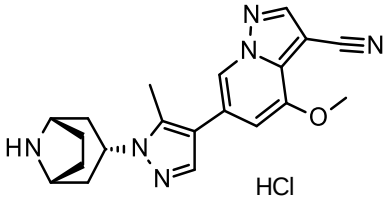
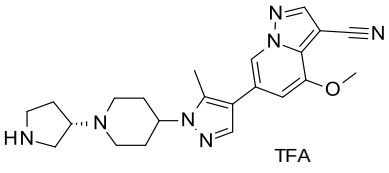


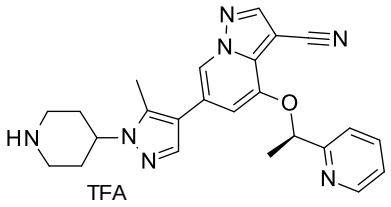
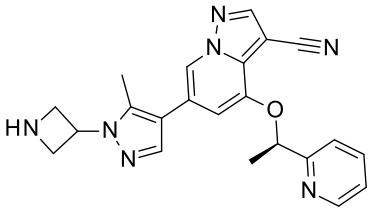
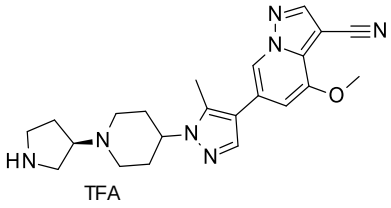
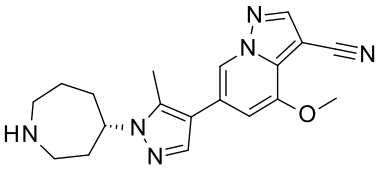
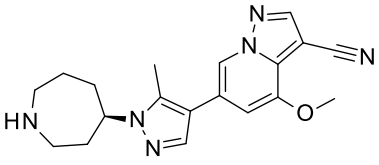
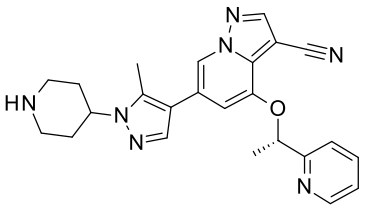
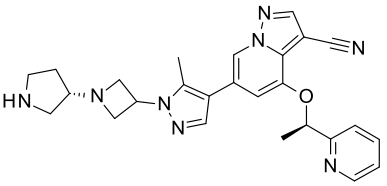
Se adicionó gota a gota TFA (2 ml) a una solución agitada de 3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100,00 mg, 0,20 mmol) en DCM (2,00 ml) y la solución se agitó durante 1 h a Ta. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (120 mg, bruto). El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS *m/z* 392,2 $[M+H]^+$.

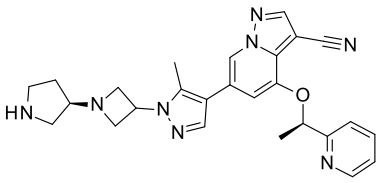
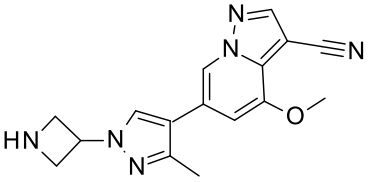
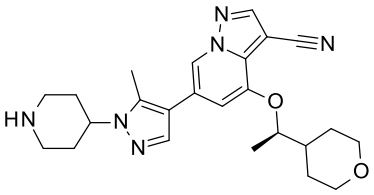
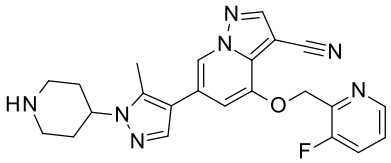
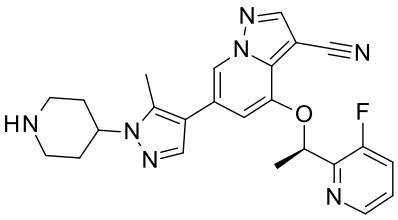
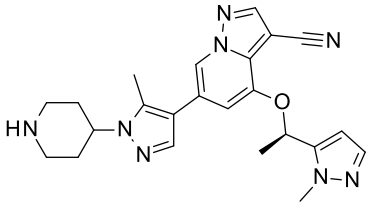
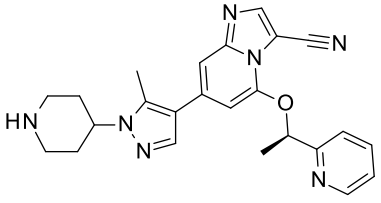
Los siguientes compuestos en la Tabla 1c se prepararon esencialmente como se describe para [2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]hidrazina.HCl mediante el uso de los reactivos apropiados y ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. También puede usarse como solvente la 2,6-lutidina en DCM. También puede usarse HCl en 1,4-dioxano o TMSOTf en lugar de TFA. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

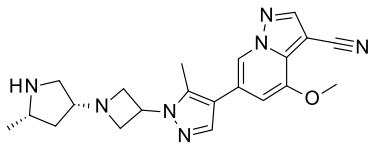
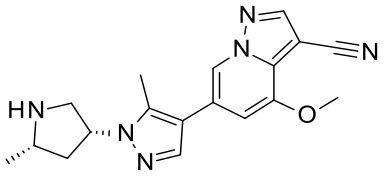
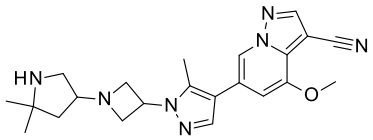
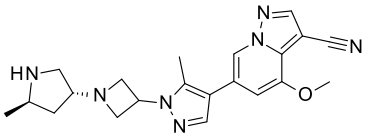
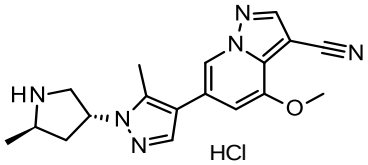
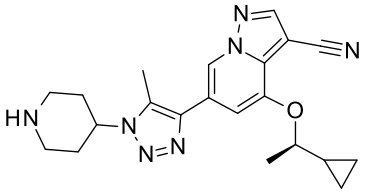
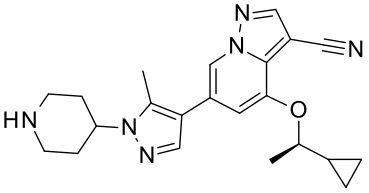
Tabla 54

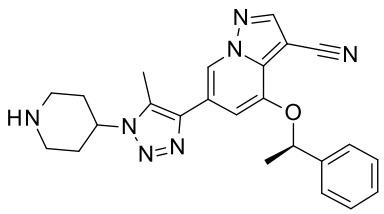
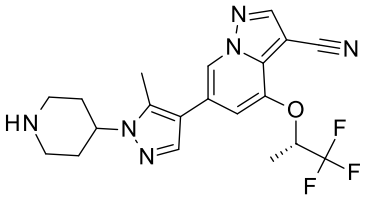
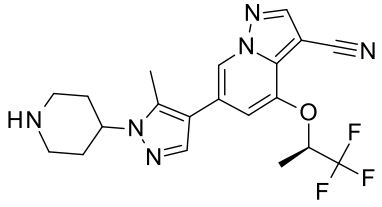
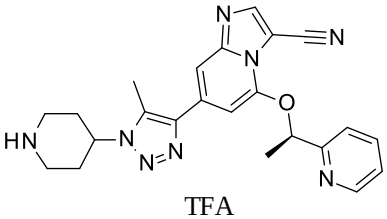
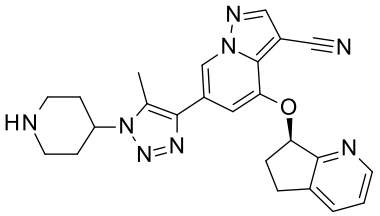
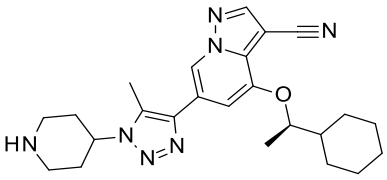
Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
849	4-metoxi-6-(5-metil-1-[1-[(3R)-pirrolidin-3-il]piridin-3-il]pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	378,2

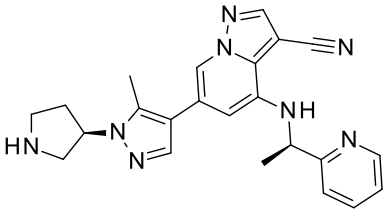
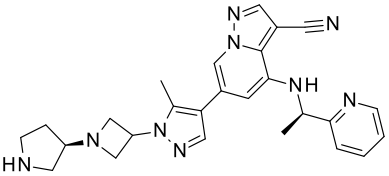
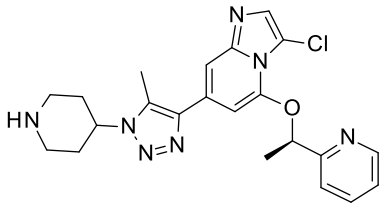
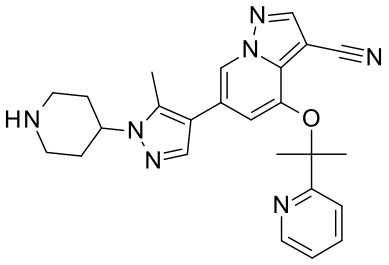
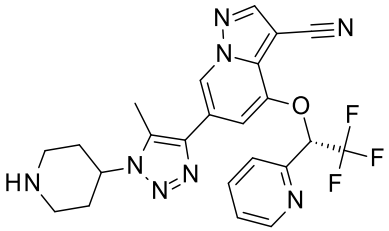
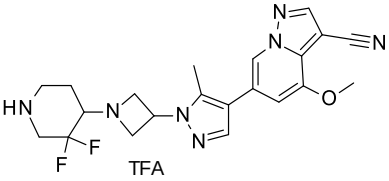
850[1]	6-[1-(azetidin-3-il)-5-metil-1,2,3-triazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	310,2
851	4-metoxi-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	338,1
852[2]	4-metoxi-6-(5-metil-1-(7-azaespiro[3,5]nonan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	377,3
853	6-[1-(azetidin-3-il)-5-metil-1,2,3-triazol-4-il]-4-isopropoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	338,2
854[3]	6-(1-((1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	363,2
855[4]	6-(1-((1R,3s,5S)-8-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	363,15
856	4-metoxi-6-(5-metil-1-(1-((3S)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	406,1

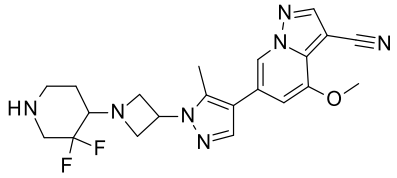
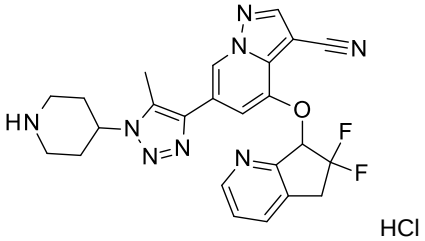
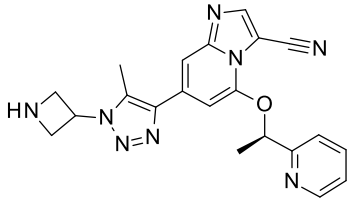
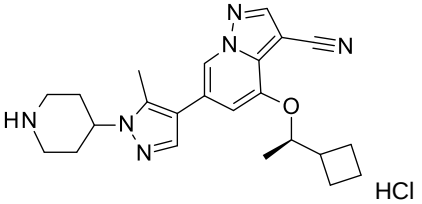
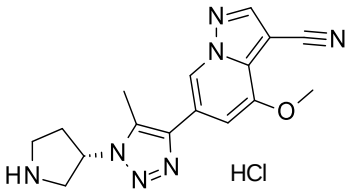
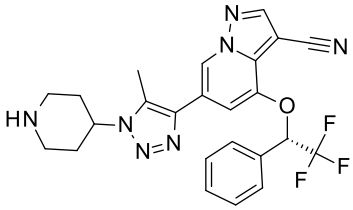
857	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	428,3
858	6-[1-(azetidin-3-il)-5-metilpirazol-4-il]-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	400,2
859	4-metoxi-6-(5-metil-1-[1-[(3R)-pirrolidin-3-il]piperidin-4-il]pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	406,1
860	6-[1-[(4S)-azepan-4-il]-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	351,3
861[5]	6-[1-[(4R)-azepan-4-il]-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	351,2
862	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[(1S)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	428,2
863	6-(5-metil-1-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]azetidin-3-il]pirazol-4-il)-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	469,3

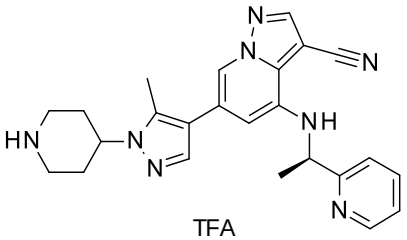
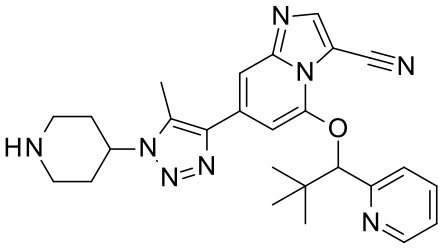
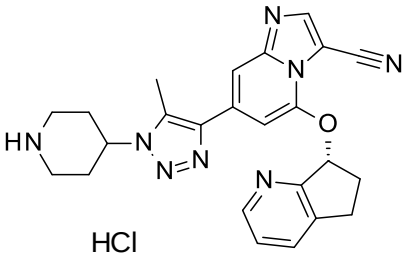
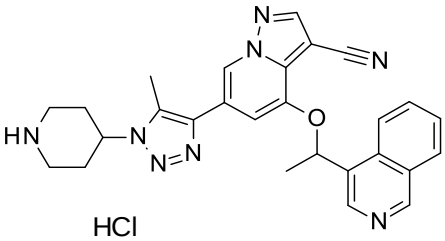
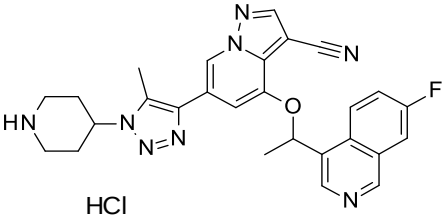
864	6-(5-metil-1-[1-[(3R)-pirrolidin-3-il]azetidin-3-il]pirazol-4-il)-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	469,2
865	6-(1-(azetidin-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	309,3
866[6]	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[(1R)-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	435,4
867	4-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	432,2
868[4]	4-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	446,3
869	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[(1R)-1-(2-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	431,2
870	7-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	428,3

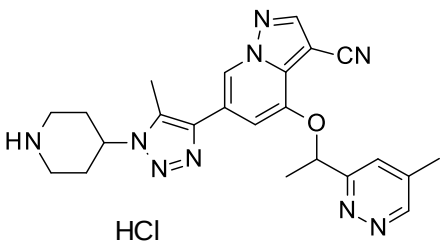
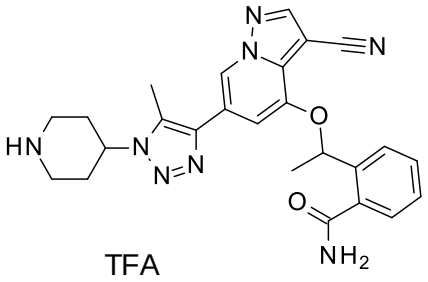
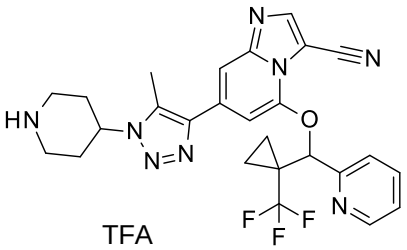
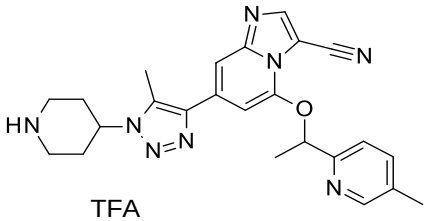
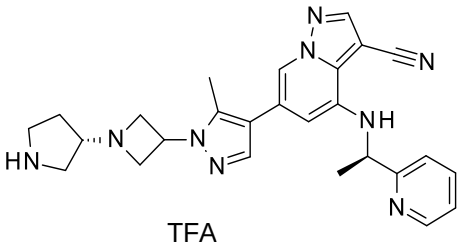
871	4-metoxi-6-(5-metil-1-[1-[(3R,5S)-5-metilpirrolidin-3-il]azetidin-3-il]pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	392,1
872	4-metoxi-6-(5-metil-1-((3R,5S)-5-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		337,2
873	4-metoxi-6-[1-[1-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)azetidin-3-il]-5-metilpirazol-4-il]-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	406,1
874	4-metoxi-6-(5-metil-1-[1-[(3R,5R)-5-metilpirrolidin-3-il]azetidin-3-il]pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	392,2
875	4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3R,5R)-5-metilpirrolidin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	337,10
876	4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		392,1
877	4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		391,3

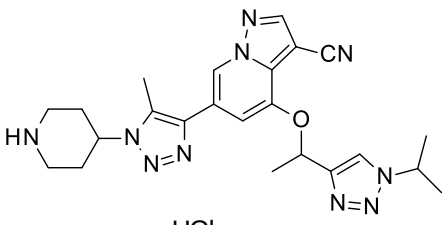
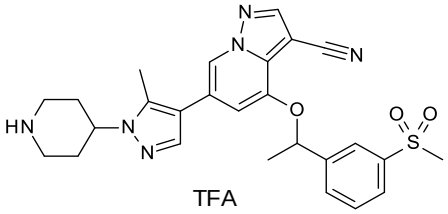
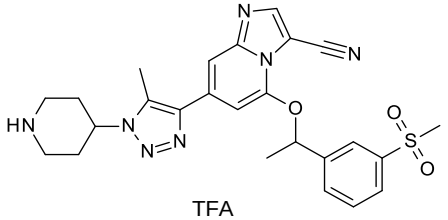
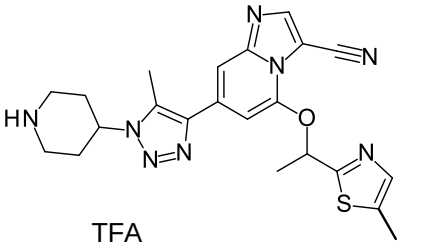
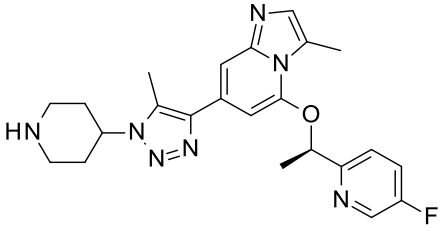
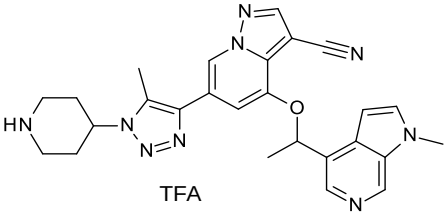
878[7]	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]-4-[(1R)-1-feniletoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		428,1
879	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	419,4
880	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	419,2
881	7-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	429,2
882	4-[[(7R)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il]oxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	441,3
883	4-[(1R)-1-ciclohexiletoxi]-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		434,4

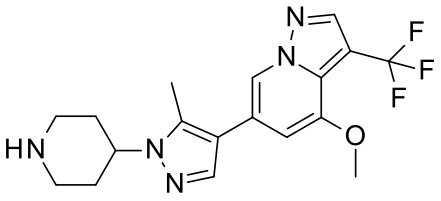
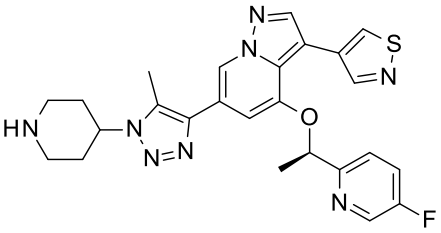
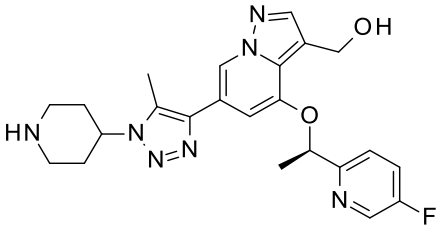
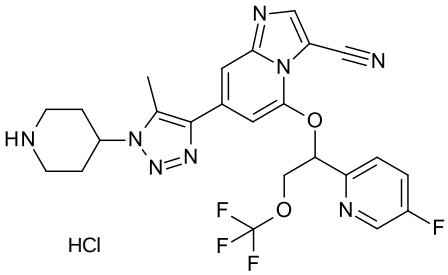
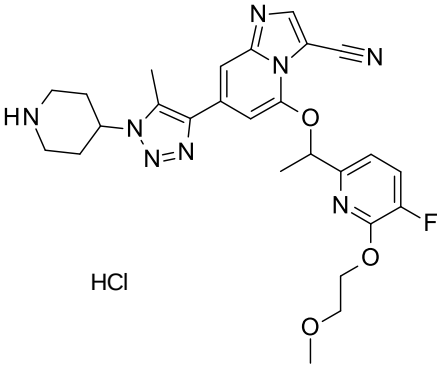
884	6-[5-metil-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		413,2
885	6-(5-metil-1-(1-((3R)-pirrolidin-3-il)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(((R)-1-(piridin-2-il)etil)amino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		468,4
886	2-[(1R)-1-([3-cloro-7-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]301iridina-5-il]oxi)etil]piridina. TFA	 TFA	438,2
887[8]	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[[2-(301piridina-2-il)propan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	442,3
888	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(301iridina-2-il)etoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		483,4
889[9]	6-(1-[1-[3,3-difluoropiperidin-4-il]azetidin-3-il]-5-metilpirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA, isómero 1	 TFA	428,0

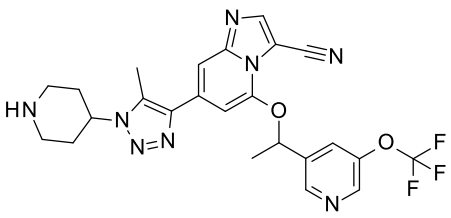
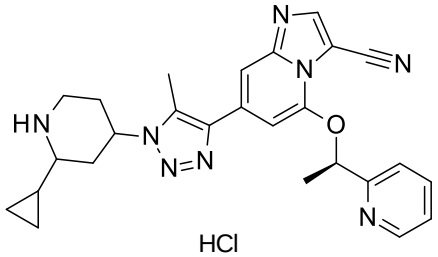
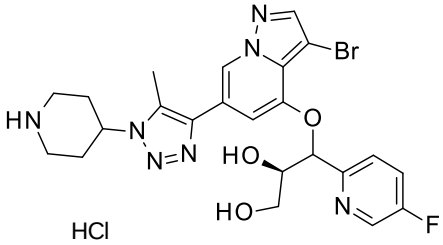
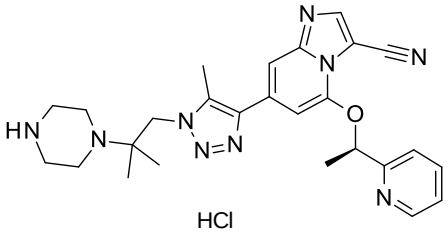
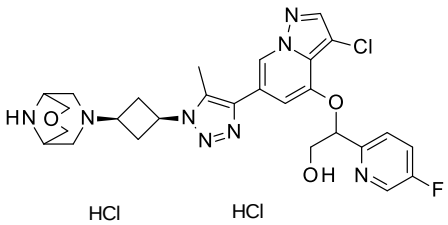
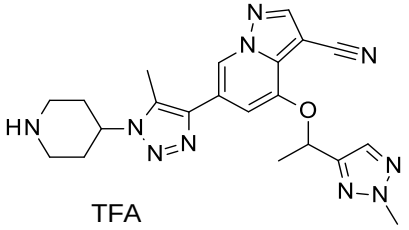
890[9]	6-(1-[1-[3,3-difluoropiperidin-4-il]azetidin-3-il]-5-metilpirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		428,1
891	4-((6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)oxi)-6-(5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	477,2
892	7-[1-(azetidin-3-il)-5-metil-1,2,3-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	401,2
893	4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi]-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	405,3
894[10]	4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1,2,3-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl	 HCl	323,95
895	4-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi)-6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA	 TFA	482,4

896	6-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo TFA	 TFA	427,2
897	5-[2,2-dimetil-1-(2-piridil)propoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl, Isómero 1	 HCl	471,1
898	5-[[(7R)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il]oxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	441,3
899	4-[1-(4-isoquinolil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	479,2
900	4-[1-(7-fuoro-4-isoquinolil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	497,2

901	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	444,2
902	2-[1-[3-ciano-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxietil]benzamida TFA	 TFA	471,2
903	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[2-piridil-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo TFA	 TFA	523,2
904	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo ATF	 TFA	443,1
905	6-[5-metil-1-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]azetidin-3-il]pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(2-piridilo)etil]amino]pirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo TFA	 TFA	468,1

906	4-[1-(1-isopropiltriazol-4-il)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo di-HCl	 HCl HCl	461,2
907	6-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-4-[1-(3-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo TFA	 TFA	505,2
908	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-(3-metilsulfonilfenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo TFA	 TFA	506,2
909	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-(5-metiltiazol-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo TFA	 TFA	449,3
910	5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-metil-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina TFA	 TFA	436,2
911	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-(1-metilpirrolo[2,3-c]piridin-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo. TFA	 TFA	482,2

912	4-metoxi-6-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina TFA	 TFA	379,9
913	4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]isotiazol HCl	 HCl	505,3
914	[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]metanol HCl	 HCl	434,90 $[M+H-H2O]^+$
915	5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-(trifluorometoxi)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	531,2
916	5-[1-[5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	521,2

917	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl	 HCl	513,2
918	7-[1-[(2SR,4RS)-2-ciclopropil-4-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	469,2
919	(2R)-3-[3-bromo-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-3-(5-fluoro-2-piridil)propano-1,2-diol HCl	 HCl	(^{79}Br/^{81}Br) 545,7/547,7
920	7-[5-metil-1-(2-metil-2-piperazin-1-il-propil)triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	486,3
921[11]	2-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)ciclobutil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)oxi)-2-(5-fluoropiridin-2-il)etan-1-ol, 2 HCl, isómero 2	 HCl HCl	569,2
922[12]	6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-(2-metiltriazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo	 TFA	433,2

[1] El producto bruto se recristalizó de EtOAc:PE (40:40 ml).

[2] Purificado mediante cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye un gradiente de 20-30 % de ACN en H_2O (0,1 % de HCl).

[3] El producto bruto se recristalizó de EtOAc.

[4] La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc.

[5] El producto bruto se trituró con DCM.

[6] El producto crudo se concentra y se recristaliza a partir de EtOAc:MTBE.

[7] La reacción se inactiva mediante la adición de una solución sat. de NH_4Cl (10,0 ml) a Ta y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$ e iPrOH (3:1, 3x30 ml).

[8] El producto bruto se trituró en MTBE:EtOAc (5:1) y se colectó por filtración.

[9] La mezcla se lava con Et_2O.

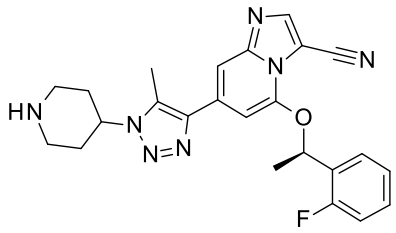
[10] El producto bruto se recristalizó en MeOH/EtOAc.

[11] La reacción se diluyó con MTBE y se filtró para colectar un sólido amarillo pálido como el compuesto del título.

[12] Cromatografía de fase inversa que eluye con un gradiente de 0-100 % de ACN en H_2O.

Preparación 923

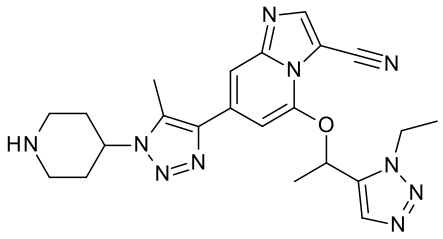
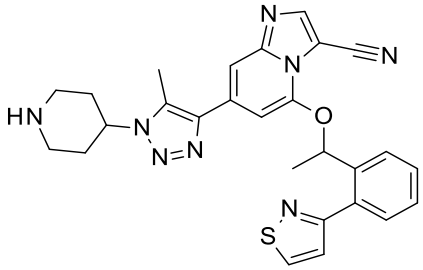
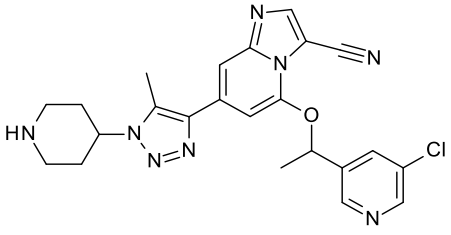
5-[(1R)-1-(2-fluorofenil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo

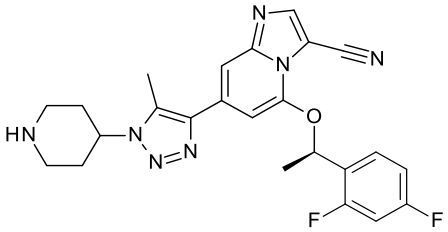
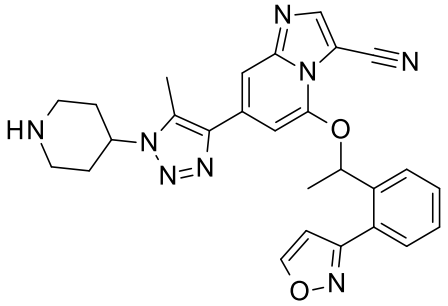
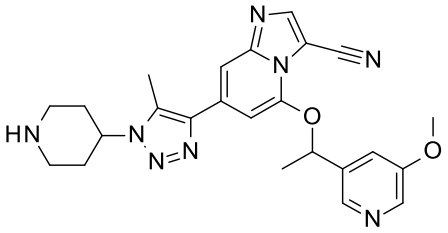
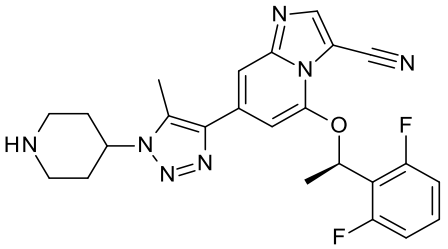
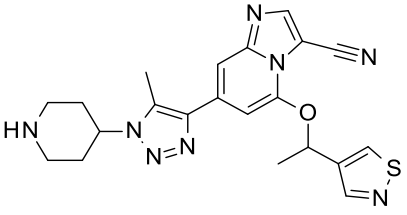


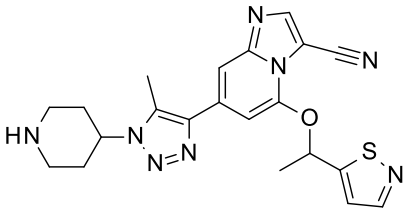
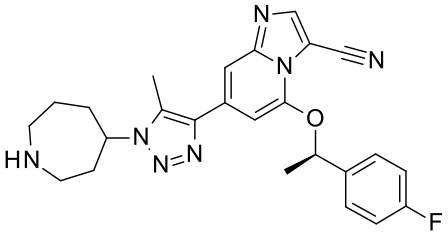
A una solución de 4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,20 mmol) en DCM (5,0 ml), se le añadió 2,6-lutidina (216 mg, 2,0 mmol, 10,00) y TMSOTf (224 mg, 1,0 mmol) gota a gota a Ta bajo atmósfera de N_2. La reacción se agitó durante 1 hora y luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg) como un líquido amarillo. ES/MS *m/z* 446,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 5-[(1R)-1-(2-fluorofenill)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma exacta de sal tríflica mono, divalente para cada ejemplo. El material se llevó a la siguiente etapa como aislado.

Tabla 55

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
924	5-[1-(3-etiltriazol-4-il)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		447,2
925	5-[1-(2-isotiazol-3-ilfenil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		511,2
926[1]	5-[1-(5-cloro-3-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		463,1

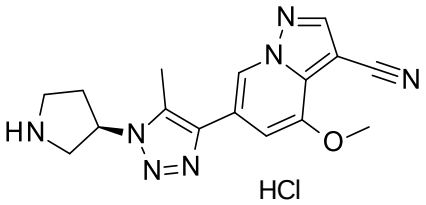
927	5-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		464,1
928	5-[1-(2-isoxazol-3-ilfenil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		495,2
929	5-[1-(5-metoxi-3-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		459,2
930	5-[(1R)-1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		464,3
931	5-(1-isotiazol-4-iletoxi)-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		435,1

932	5-(1-isotiazol-5-iletoxi)-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		435,2
933	7-[1-(azepan-4-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		461,2

1 Se usó TEA en DCM como solvente. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (5 ml).

Preparación 934

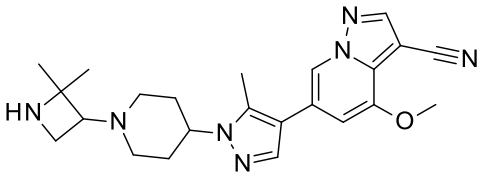
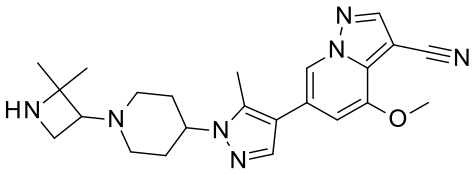
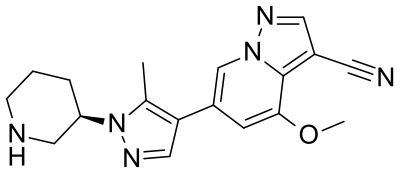
4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl

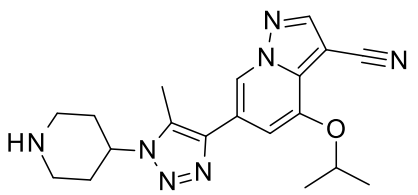
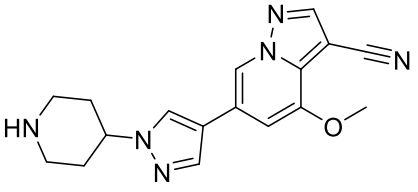
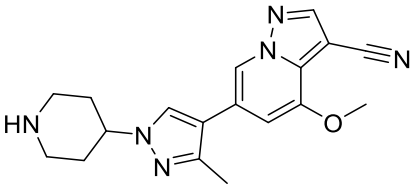
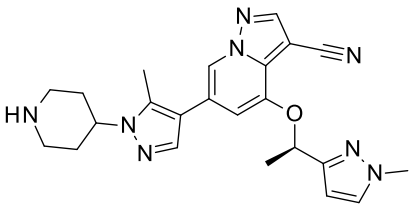
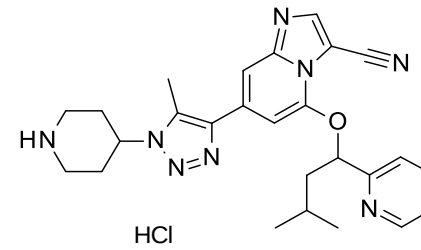
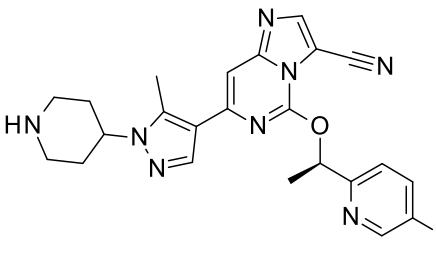


Una mezcla agitada a Ta de (3R)-3-(4-(3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]311piridina-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg, 1,13 mmol) en DCM (5 ml) se trata con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y se agita durante 2 horas a Ta para dar sólidos precipitados de color blanco. Los sólidos precipitados se recogen mediante filtración y se lavan con EtOAc (3 x 20 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (350 mg, 84,1 %). ES/MS *m/z* 324,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste de los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones y el ajuste del sistema de purificación según corresponda. El residuo también puede concentrarse bajo presión reducida y el producto bruto puede lavarse con DCM. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

Tabla 56

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
935[1]	6-(1-[1-[2,2-dimetilazetidin-3-il]piperidin-4-il]-5-metilpirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		420,30
936[2]	6-(1-[1-[2,2-dimetilazetidin-3-il]piperidin-4-il]-5-metilpirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		420,35
937[1]	4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3R)-piperidin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.FA	 FA	337,2

938[3]	4-isopropoxi-6-(5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl		366,2
939	4-metoxi-6-[1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl		323,1
940	4-metoxi-6-[3-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.HCl		337,2
941	6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[(1R)-1-(1-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl		431,2
942[4]	7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[3-metil-1-(2-piridil)butoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo HCl		471,2
943[5]	5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]imidazo[1,2-c]pirimidina-3-carbonitrilo		447,2

1 Cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: 1 Columna, XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, 5-25 % de ACN en H_2O (10 mmol/l, NH_4HCO_3).

2 HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, 2-14 % de ACN en H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3).

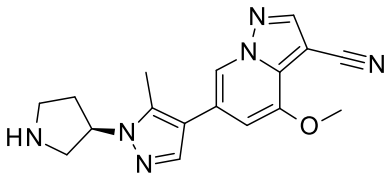
[3] Cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18, 20-30 % de ACN en H_2O (0,1 % de HCl).

[4] El residuo se trituró en MTBE, se filtró y la torta del filtro se secó.

[5] El residuo se recoge en $CHCl_3$:IPA 3:1, se lavó con solución de $NaHCO_3$, H_2O y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío.

Preparación 944

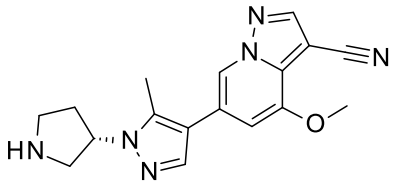
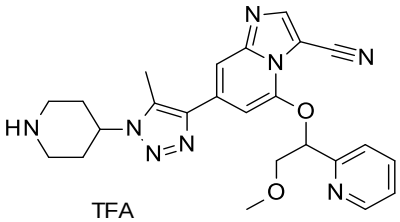
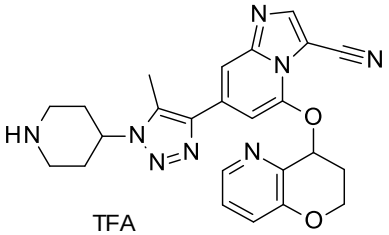
4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo



Una solución de (3R)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (950,00 mg, 2,25 mmol) en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) se agita durante 1 hora a Ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica directamente por cromatografía Combi-Flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, gel C18; que eluye un gradiente de 25 % a 30 % de ACN en H_2O (0,1 % de TFA). El residuo purificado se concentró bajo vacío, el pH se ajustó a 10 con solución sat. de Na_2CO_3 (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (490 mg, 67,6 %). El producto (50 mg) se repurifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, gel C18; que eluye con un gradiente de 60 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3). La solución se concentra bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (36,2 mg, 72,4 %). ES/MS *m/z* 323,05 $[M+H]^+$.

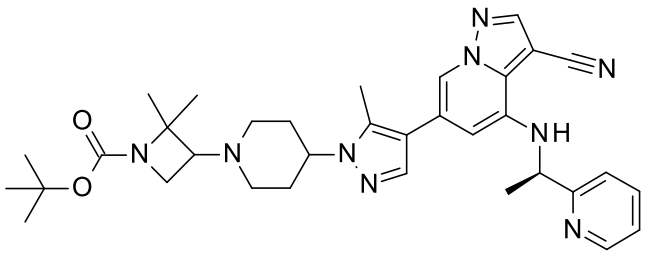
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe para 4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5 -a]piridin-3-carbonitrilo ajustando el tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

Tabla 57

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
945	4-metoxi-6-[5-metil-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		323,2
946	5-[2-metoxi-1-(2-piridil)etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo TFA, isómero 1	 TFA	458,9
947	5-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-iloxi)-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo TFA	 TFA	457,2

Preparación 948

3-[4-[4-[3-ciano-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]-1-piperidil]-2,2-dimetil-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

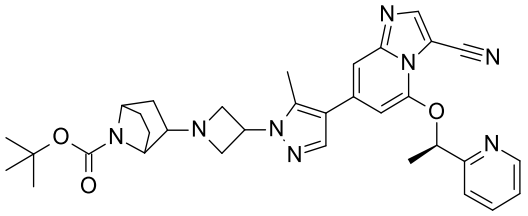
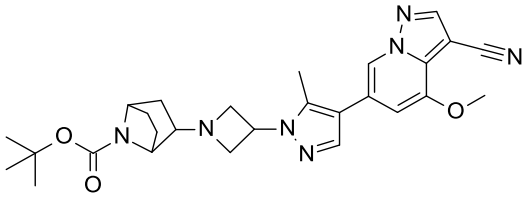


A 6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo TFA (250 mg, 0,59 mmol) y 2,2-dimetil-3-oxoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (234 mg, 1,17 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le adicionó AcOH (71 mg, 1,17 mmol) a Ta bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50 °C, luego se adicionó $NaBH_3CN$ (111 mg, 1,76 mmol) y se agitó durante la noche a 50 °C. La suspensión se filtró, la torta del filtro se lavó con EtOAc (3 x 100 ml), las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con TLC preparativa con PE:EtOAc (1:1) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 26 %) como un sólido amarillo. ES/MS m/z 610,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe para el 3-[4-[4-[3-ciano-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]-1-piperidil]-2,2-dimetil-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo ajustando el tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción.

Tabla 58

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

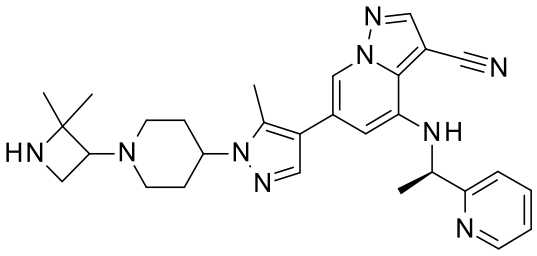
949[1]	2-[3-[4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-pirazol-1-il]azetidin-1-il]-7-azabiciclo[2.2.1] heptano-7-carboxilato de terc-butilo		595,1
950[2]	2-[3-[4-(3-ciano-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-pirazol-1-il]azetidin-1-ilo]-7-azabiciclo[2.2.1] heptano-7-carboxilato de terc-butilo		504,2

1 Purificado por TLC preparativa, PE/EtOAc (1:1)

2 Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, que eluye con PE:EtOAc (1:1).

Preparación 951

6-[1-[1-(2,2-dimetilazetidin-3-il)-4-piperidil]-5-metil-pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(2-piridilo)etil]amino]pirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo TFA

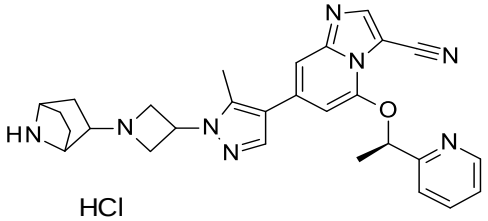
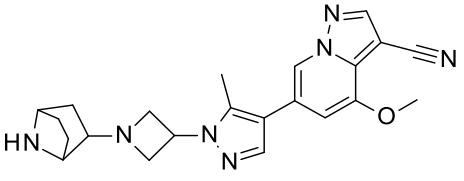


TFA

A 3-[4-[4-(3-ciano-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidin-1-il]-2,2-dimetilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se le adicionó TFA (1,0 ml) a Ta bajo N_2. La reacción se agitó durante 1 h a Ta y luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (110 mg) como un sólido amarillo. ES/MS m/z 510,3 $[M+H]^+$.

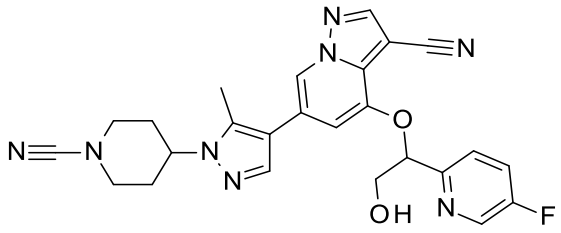
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 6-[1-[1-(2,2-dimetilazetidin-3-il)-4-piperidil]-5-metil-pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo TFA ajustando el tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción. Puede usarse HCl en 1,4-dioxano en lugar de TFA. Para los compuestos donde se aisló la sal de amina, la formación de la sal mono, di o trivalente depende del pKa de la amina y del ácido usado para formar la sal. No se identificó la forma de sal mono, di o trivalente exacta para cada ejemplo.

Tabla 59

Preparación núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
952	7-[1-[1-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidina-3-il]-5-metil-pirazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl	 HCl	495,1
953	6-[1-[1-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidin-3-il]-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonitrilo TFA	 TFA	404,2

Preparación 954

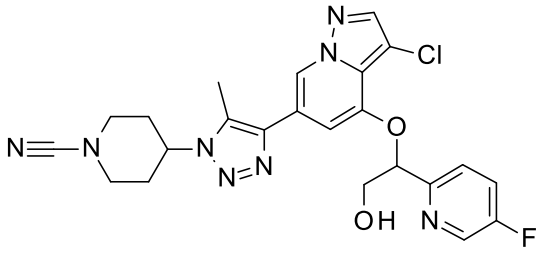
6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo



Una mezcla de 4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (2,3 g, sal de HCl), DIEA (6,44 g, 49,84 mmol) y BrCN (0,63 g, 5,98 mmol) en DCM (50 ml) se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La reacción se inactivó con H_2O (400 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con 40 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (1,46 g, 60,2 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 487,3 $[M+H]^+$.

Preparación 955

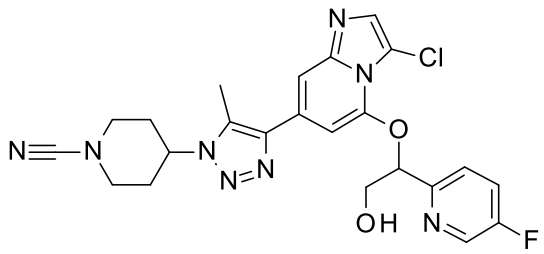
4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo



A una solución agitada de 2-[3-cloro-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)ethanol. HCl (165 mg, bruto) y DIEA (452 mg, 3,50 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió BrCN (44 mg, 0,42 mmol) a Ta bajo N_2. Después de agitar durante 1 hora a Ta, la reacción se concentra al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc 1:5 para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 63,31 %) como un sólido amarillo claro. ES/MS *m/z* 497,2 $[M+H]^+$.

Preparación 956

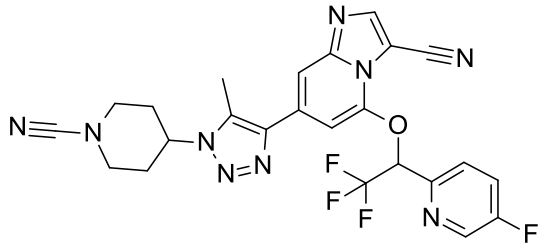
4-[4-[3-cloro-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo



Una mezcla de 2-[3-cloro-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-il]oxi-2-(5-fluoro-2-piridil)etanol HCl (300 mg, 0,64 mmol), DIEA (0,82 g, 6,36 mmol) y BrCN (74 mg, 0,70 mmol) en DCM (12,00 ml) se agitó a Ta durante 1 h bajo N_2. La reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye un gradiente de 50 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % NH_4HCO_3 UV 254 nm para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (120 mg, 37,99 %). ES/MS *m/z* 497,2 [M+H]+.

Preparación 957

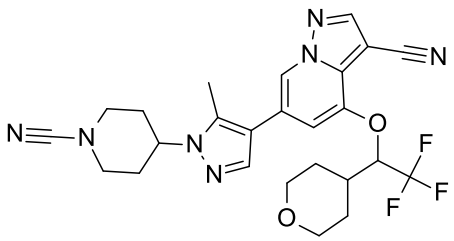
7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo



A 7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo HCl (300,00 mg, 0,60 mmol) en DCM (5,00 ml) se le adicionó DIEA (0,774 g, 5,99 mmol) y BrCN (76,19 mg, 0,72 mmol) en porciones a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se agita durante 1 hora a Ta y después se concentró al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; fase móvil; que eluye con un gradiente de 50 % a 60 % de ACN en agua (0,1 % de NH_4HCO_3); UV 254 nm para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 63,49 %). ES/MS *m/z* 526,2 $[M+H]^+$.

Preparación 958

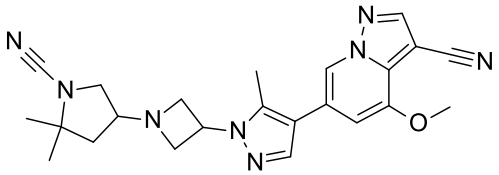
4-(4-[3-ciano-4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carbonitrilo



Una solución agitada de 6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]-4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl (250,00 mg, bruto) y DIEA (661,41 mg, 5,12 mmol) en DCM (5,00 ml) se trata con BrCN (65,05 mg, 0,61 mmol) en porciones a Ta bajo N_2 y la mezcla se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La solución se diluyó con DCM (80 ml), se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml) y salmuera (15 ml), y la fase de H_2O se inactivó con una solución de hipoclorito de sodio (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 50 % a 55 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 38,05 %). ES/MS *m/z* 514,3 $[M+H]^+$.

Preparación 959

4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metilpirazol-1-il)320iridina320-1-il]-2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonitrilo

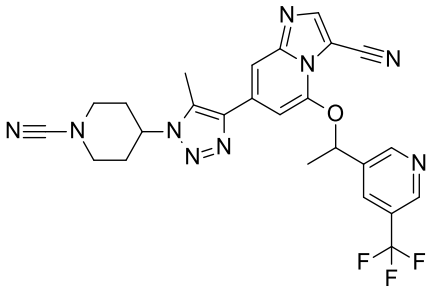


Una solución agitada de 6-[1-[1-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)320iridina320-3-il]-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA (250,0 mg, 0,62 mmol) en DCM (5,0 ml) a Ta bajo N_2 se trata con DIEA (796,8 mg, 6,17 mmol) y BrCN (58,8 mg, 0,56 mmol), y la mezcla se agita durante 1 hora a Ta bajo N_2. La

mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye un gradiente de 40 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 37,4 %). ES/MS *m/z* 431,2 $[M+H]^+$.

Preparación 960

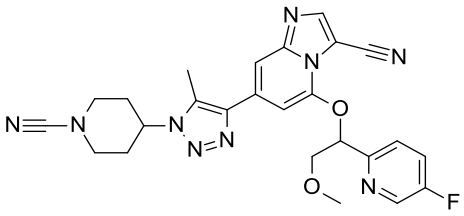
7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo



Una mezcla de 7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA (140,00 mg, 0,28 mmol) en DCM (15,00 ml) a Ta bajo N_2 se trata con DIEA (364,43 mg, 2,82 mmol) y BrCN (35,84 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a Ta bajo N_2, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 0 a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ES+H *m/z* 522,2 $[M+H]^+$.

Preparación 961

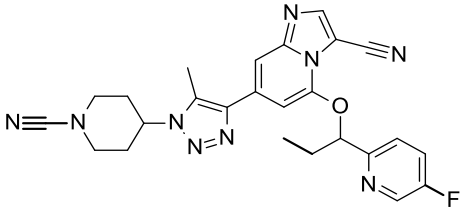
7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo



Una mezcla de 5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.TFA (150,00 mg), DIEA (542,45 mg, 4. 20 mmol) y BrCN (48,90 mg, 0,462 mmol) en DCM (6,00 ml) se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa que eluye con 50 % a 55 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), para dar el compuesto del título (110 mg, 69,68 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 502,2 $[M+H]^+$

Preparación 962

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo

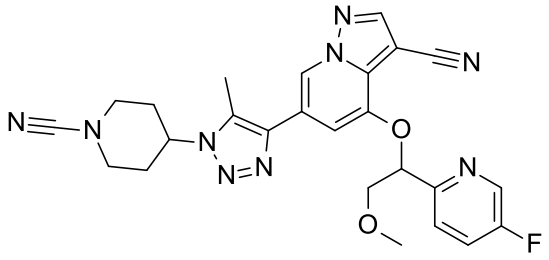


Una mezcla de 5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]-7-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl (200 mg), DIEA (561 mg, 4,34 mmol) y BrCN (55 mg, 0,52 mmol) en DCM (6,00 ml) se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La mezcla resultante se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa, que eluye

con ACN de 45 % a 50 % en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (150 mg, 71,14 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 486,4 $[M+H]^+$.

Preparación 963

6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

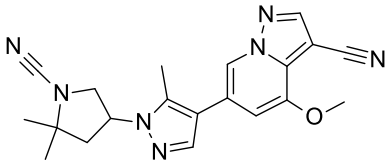
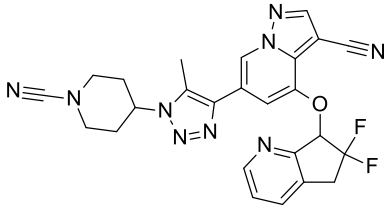
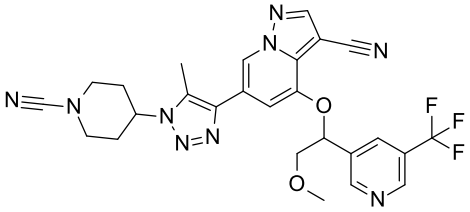
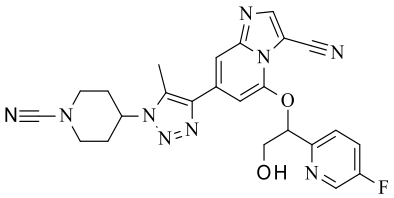
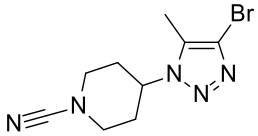


Una mezcla de 4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a] piridina-3-carbonitrilo HCl, DIEA (406,84 mg, 3,15 mmol) y BrCN (36,68 mg, 0,35 mmol) en DCM (4,00 ml) se agita durante 2 horas a Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida y después se purifica por cromatografía combi-flash inversa, que eluye con 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (140 mg, 88,63 %) como un sólido blanquecino. ES/MS *m/z* 502,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados y ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

Tabla 60

Preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z*

núm.			$[M+H]^+$
964	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonitrilo		376,0
965[1]	6-(1-(1-cianopiperidin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-((6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		502,3
966	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]-pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		552,2
967[2]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo		488,1
968[5]	4-(4-bromo-5-metil-triazol-1-il)piperidina-1-carbonitrilo		(^{79}Br/^{81}Br) 270,0/272,0

1 Purificado por TLC preparativa (PE:EtOAc 2:1).

2 Purificado por Xbridge columna C18, 50 x 250 mm, 10 µm; que eluye con 10 % a 40 % de ACN en H_2O (10 mmol/l NH NH_4HCO_3), B; velocidad de flujo: 25 ml/min 254/220 nm.

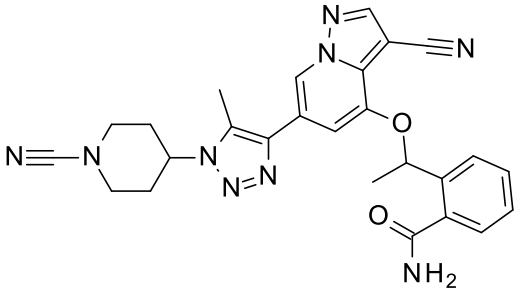
3 Purificado por TLC preparativa (PE:EtOAc 1:2).

4 Purificado por TLC preparativa (PE:EtOAc 1:1).

5 Purificado por cromatografía de fase inversa que eluye con 38 % a 48 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

Ejemplo 1

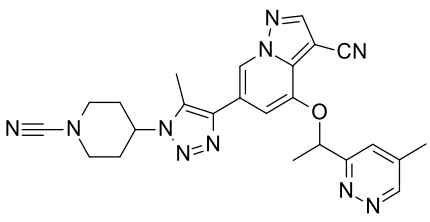
2-[1-[3-ciano-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxietilo]benzamida

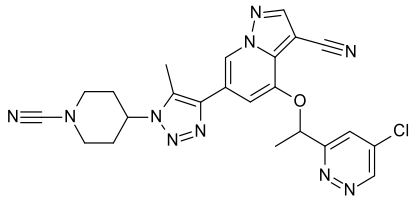
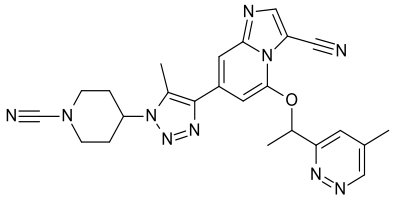
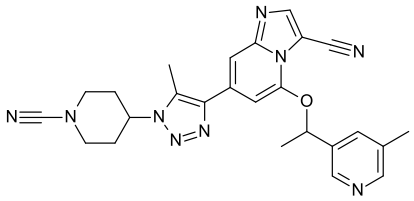
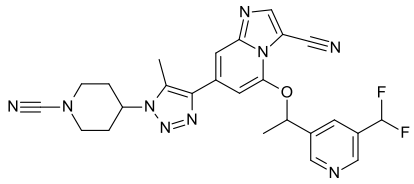
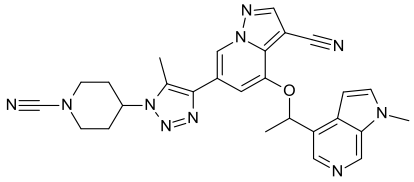
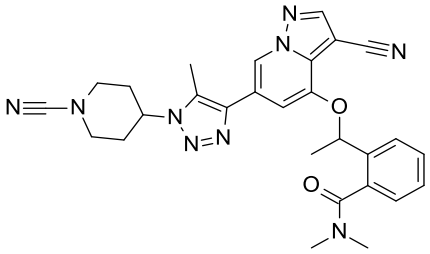


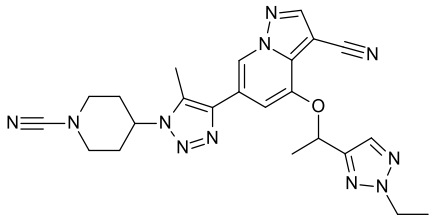
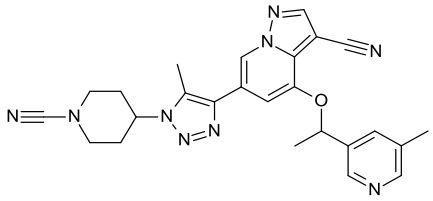
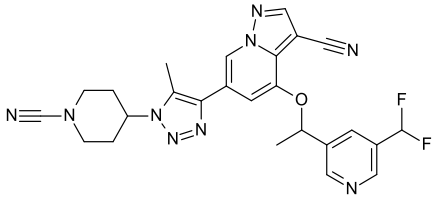
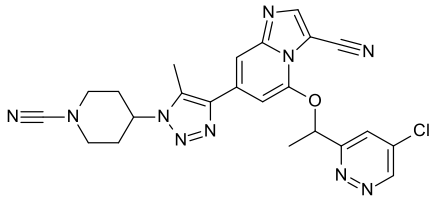
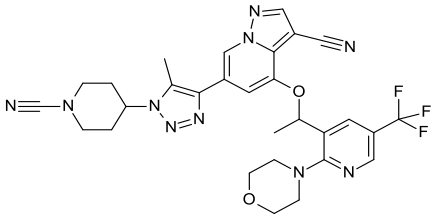
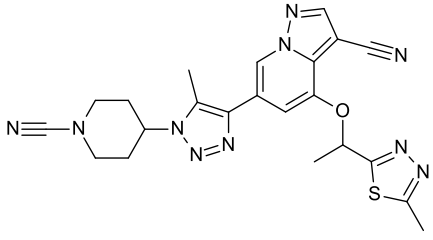
2-[1-[3-ciano-6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxietil]benzamida (63 mg, 0,13 mmol) y DIEA (52 mg, 0,40 mmol) en DCM (0,9 ml) se adicionaron una solución de BrCN (14 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (33 mg) LCMS m/z: [M+H]: 496,2; tr = 0,84 min.

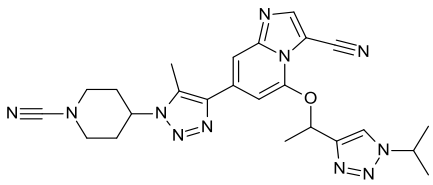
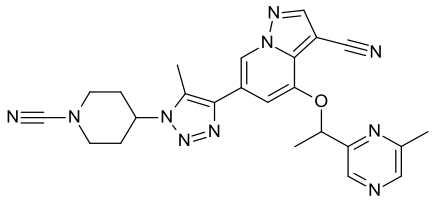
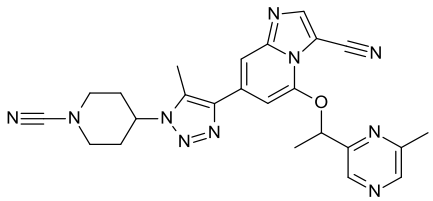
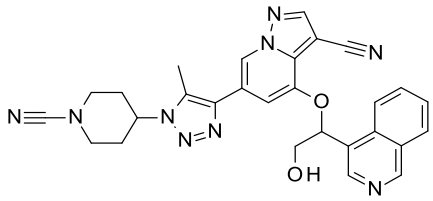
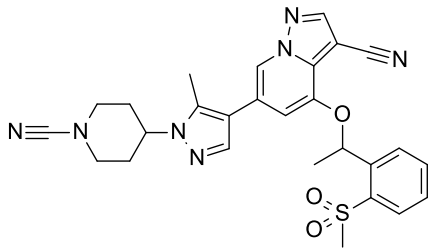
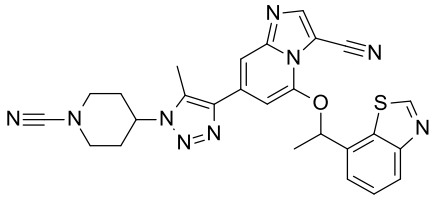
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe para 2-[1-[3-ciano-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazol[1,5-a]piridina-4-il]oxietil]benzamida mediante el uso de los reactivos apropiados y ajustando los tiempos de reacción para determinar la finalización de las reacciones.

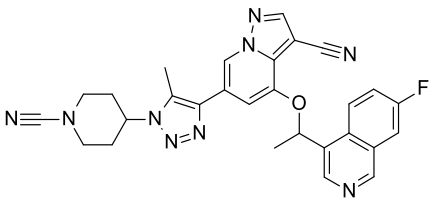
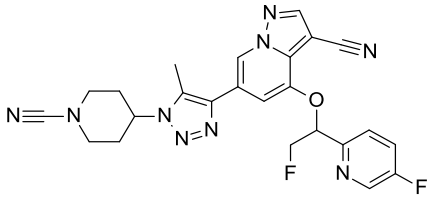
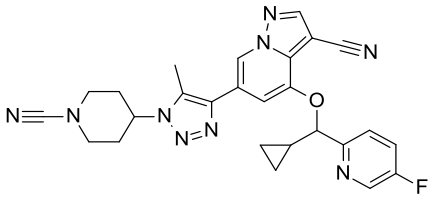
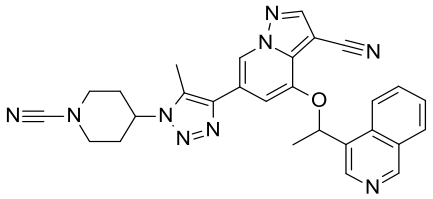
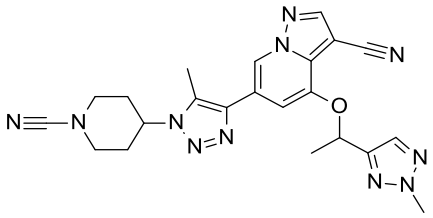
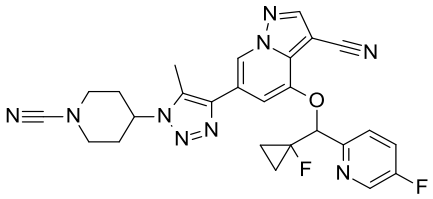
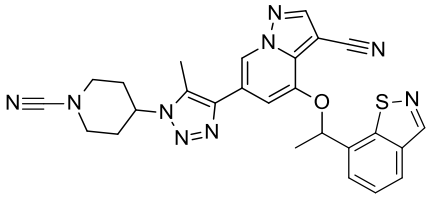
Tabla 61

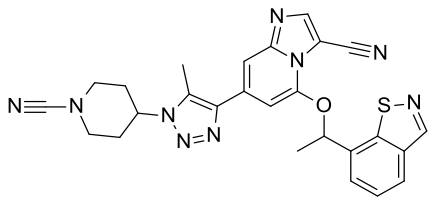
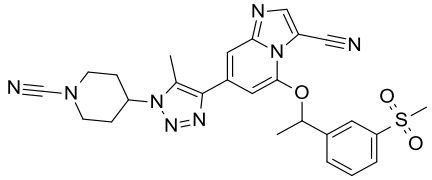
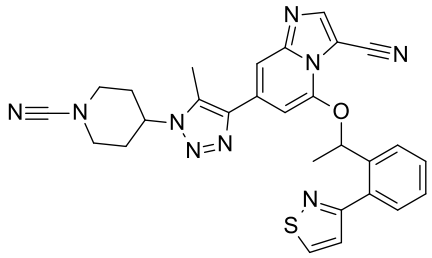
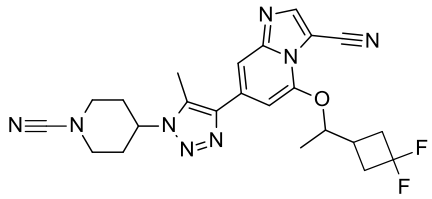
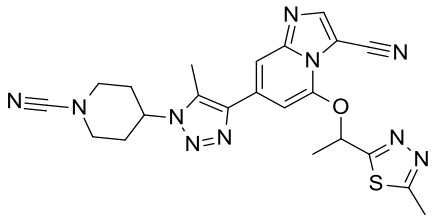
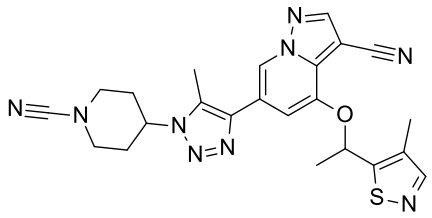
Ejemplo núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$
2[1]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		469,2

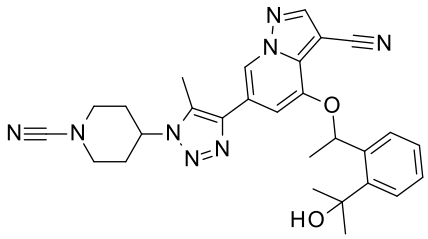
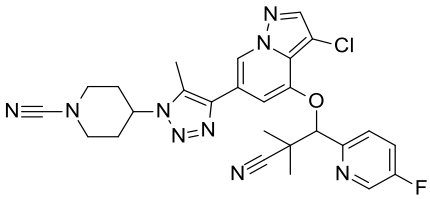
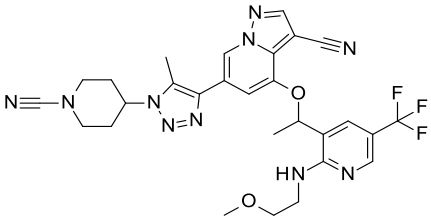
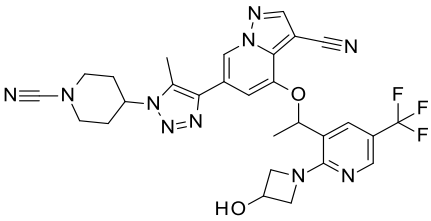
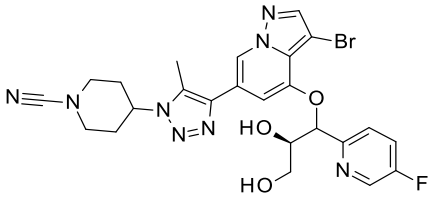
3[2]	4-[1-(5-cloropiridazin-3-il)etoxi]-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		489,10
4[3]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		469,20
5[4]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-3-piridil)etoxi]imidazo [1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		468,20
6[4]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-(difluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		504,2
7[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(1-metilpirrolo[2,3-c]piridin-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		507,2
8[5]	2-[1-[3-ciano-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxietilo]-N,N-dimetil-benzamida		524,2

9[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(2-etiltriazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		472,2
10[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-metil-3-piridil)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		468,2
11[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(difluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		504,2
12[3]	5-[1-(5-cloropiridazin-3-il)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		489,2
13[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[2-morfolino-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		607,20
14[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		475,2

15[4]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(1-isopropiltriazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		486,2
16[6]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(6-metilpirazin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a] piridina-3-carbonitrilo		469,1
17	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(6-metilpirazin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		469,20
18[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[2-hidroxi-1-(4-isoquinolil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		520,2
19[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(2-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		530,1
20[2]	5-[1-(1,3-benzotiazol-7-il)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		532,2

21[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(7-fluoro-4-isoquinolil)etoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		522,2
22[5]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[2-fluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		490,8
23[7]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[ciclopropil-(5-fluoro-2-piridil)metoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		497,8
24[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(4-isoquinolil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		504,20
25[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(2-metiltriazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		458,2
26[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[(1-fluorociclopropil)-(5-fluoro-2-piridil)metoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		515,8
27[7]	4-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazol[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		510,2

28[7]	5-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		510,1
29[8]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3-metilsulfonilfenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		531,1
30[8]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(2-isotiazol-3-ilfenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		534,2 [M-H]$^+$
31[5]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		467,2
32[5]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		475,1
33[7]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(4-metilisotiazol-5-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		474,2
34[2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		510,8

			
35[4]	4-[4-[3-cloro-4-[2-ciano-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metil-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		535,7
36[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridilo]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		595,3
37[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		593,3
38[6]	4-[4-[3-bromo-4-[(2R)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2,3-dihidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		(^{79}Br/^{81}Br) 570,6/ 572,6

1 Purificación: TLC preparativa (PE:EtOAc 1:2)

2 Cromatografía ultrarrápida de fase inversa que eluye con 0 % a 100 % de ACN en H_2O.

3 Cromatografía rápida de fase inversa mediante elución con 0 % a 50 % de ACN en H_2O.

4 Cromatografía C18 de fase inversa mediante elución con 10 % a 100 % de ACN en H_2O.

5 Cromatografía rápida de fase inversa mediante elución con ACN en H_2O.

6 Cromatografía C18 de fase inversa mediante elución con 10 % al 100 % de ACN en H_2O seguido de un sistema de HPLC preparativa mediante elución con 10 % al 100 % con ACN en H_2O.

7 Cromatografía C18 de fase inversa mediante elución con 0 % a 100 % ACN en H_2O.

8 Cromatografía C18 de fase inversa mediante elución con ACN en H_2O (0,1 % de FA).

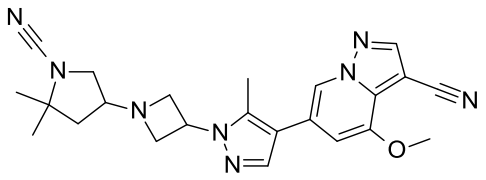
Ejemplo 39

4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 40

4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,2-dimetil-pirrolidina-1-carbonitrilo, isómero 2



4-[3-(4-[3-Ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonitril o(100 mg) se separa por HPLC quiral con las siguientes condiciones: Columna, CHIRAL ART Celulosa-SC, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 1:1 hexanos:DCM y 30 % de iPrOH, 254/210 nm; El $t_{(R)}$ del isómero 1 es 6,15 min (33,1 mg, 32,9 %) como un sólido blanco con 100 % de ee, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 9,07 min (35,5 mg, 35,2 %) como un sólido blanco con 100 % de ee. ES/MS *m/z* 431,20 $[M+H]^+$.

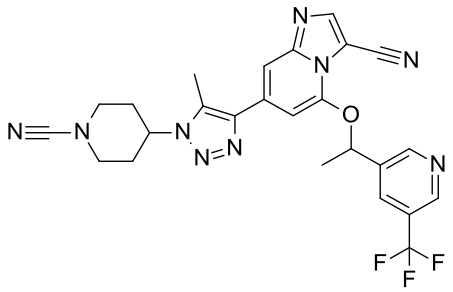
Ejemplo 41

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metill-triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 42

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metill-triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2



7-[5-Metil-1-(4-piperidil) triazol-4-il]-5-[1-[5- (trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a] piridina-3-carbonitrilo.TFA (90,00 mg) se separa por HPLC quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID-H, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 30 % de MTBE (0,1 % de dietilamina) y EtOH, 254/210 nm; 20 ml/min; El $t_{(R)}$ del isómero 1 es 6 min (35,3 mg, 38,83 %) con 100 % de ee, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 10,4 min (34,6 mg, 37,87 %) con 100 % de ee, ES/MS *m/z* 522,20 $[M+H]^+$.

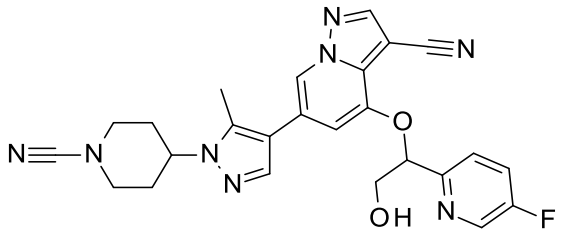
Ejemplo 43

6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 44

6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2



6-[1-(1-Ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo se separa por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 50 % de hexanos (10 mM de NH_3 en MeOH) en *i*PrOH, 254/270 nm, el $t_{(R)}$ del isómero 1 es 11,90 min (319 mg, 35,4 %) con 99 % de ee, ES/MS m/z 487,2 $[M+H]^+$, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 16,12 min (320 mg, 35,4 %) con 96,1 % de ee, ES/MS *m/z* 487,2 $[M+H]^+$.

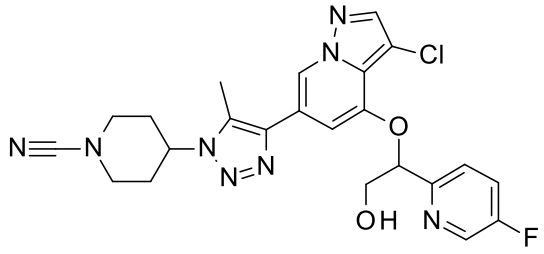
Ejemplo 45

4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 46

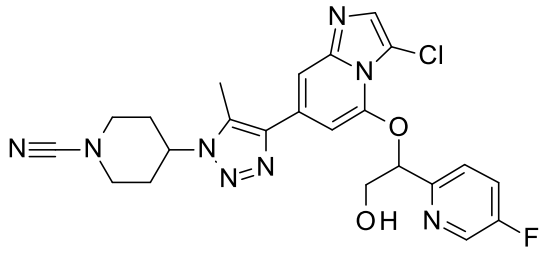
4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2



4-[4-[3-Cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo se separa por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: ART Celulosa-SB, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 20 % de 5:1 de Hex:DCM (0,5 % de 2M NH_3 en MeOH) en EtOH, 210/244 nm; El $t_{(R)}$ del isómero 1 es 6,81 min (32 mg, 29,1 %) con 100 % de ee, ES/MS M/z 497,2 $[M+H]^+$, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 8,00 min (31 mg, 28,2 %) con 96,7 % de ee, ES/MS*M/z* 497,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

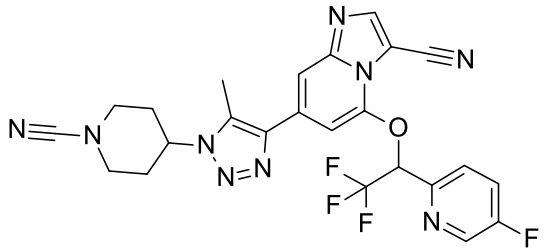
4-[4-[3-cloro-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2



4-[4-[3-cloro-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo se separa por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 30 % de EtOH:ACN (2:1) en hexanos (10 mM de NH_3 en MeOH); 246/310 nm El $t_{(R)}$ del isómero 1 es 14,56 min (39,6 mg, 12,5 %) como un sólido blanquecino con 99,5 % ee, el $t_{(R)}$ isómero 2 es 17,6 min (44,6 mg, 14,1 %) como un sólido blanquecino con 95,12 % de ee. ES/MS *m/z* 497,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1



7-[1-(1-Ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo se separa por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: NB Lux i-Celulosa-5, 2,12 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 30 % de MTBE (10 mM de NH_3-MeOH) en EtOH; 254/320 nm; El $t_{(R)}$ del isómero 1 es 11,61 min (52,3 mg, 26,15 %) con 100 % ee, ES/MS *m/z* 526,2 $[M+H]^+$.

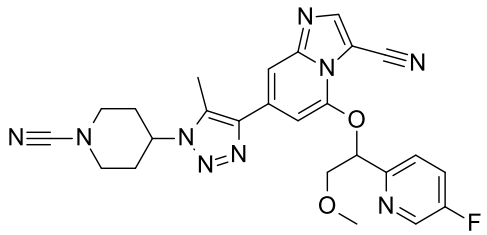
Ejemplo 49

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 50

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2



7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, (110,00 mg) se separa por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 30 % de MTBE (10 mM de NH_3-MeOH) y EtOH, 254/320 nm, el $t_{(R)}$ del isómero 1 es 8,65 min (36,6 mg) con 100 % de ee, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 11,51 min (30,9 mg) con 100 % de ee, ES/MS *m/z* 502,35 $[M+H]^+$.

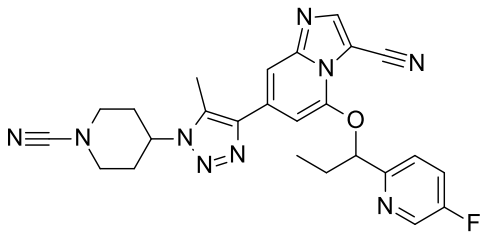
Ejemplo 51

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 52

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2



7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo(120 mg) se separa por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: (R, R)-WHELK-01-Kromasil, 5 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 50 % de hexanos (10 mM de NH_3-MeOH) y

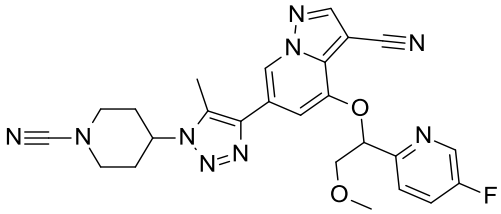
EtOH, 254/220 nm, el $t_{(R)}$ del isómero 1 es 7,27 min (52,9 mg) con 100 % de ee, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 14,52 min (53,1 mg) con 100 % de ee, ES/MS *m/z* 486,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1

Ejemplo 54

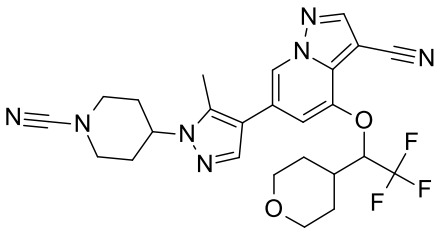
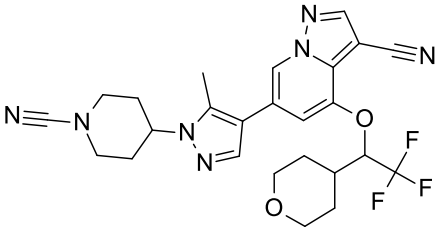
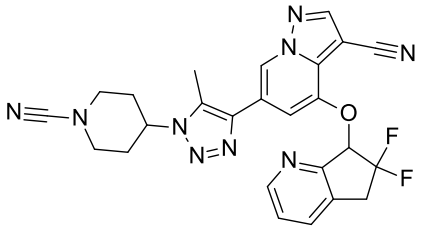
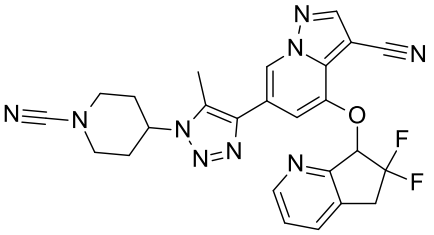
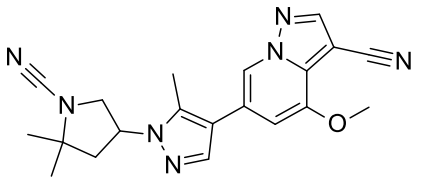
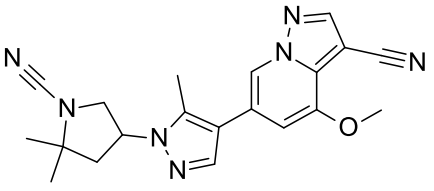
6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2

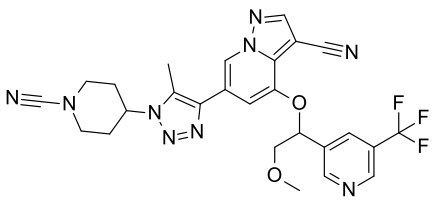
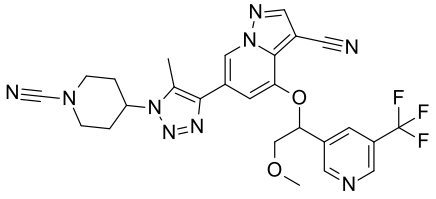
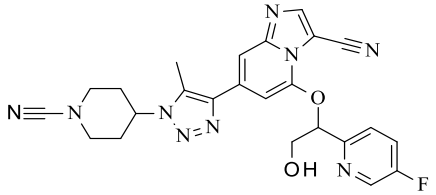
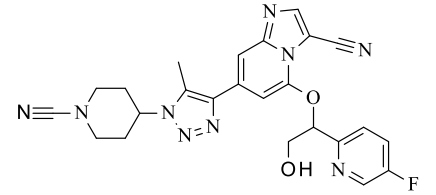
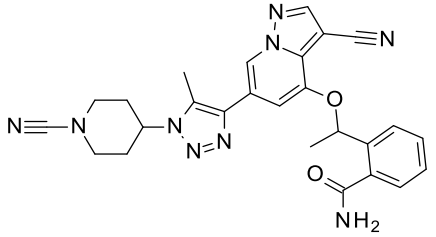
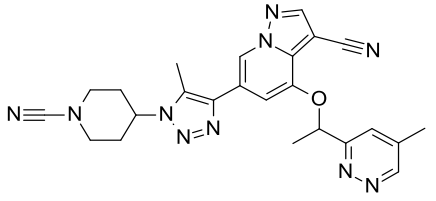


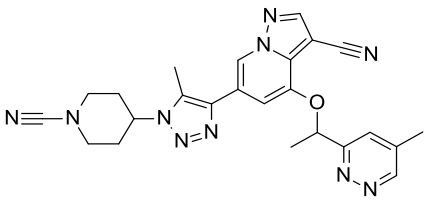
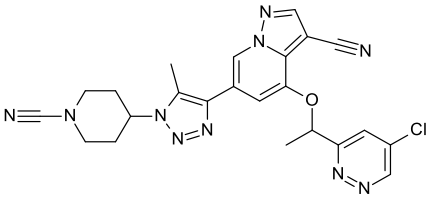
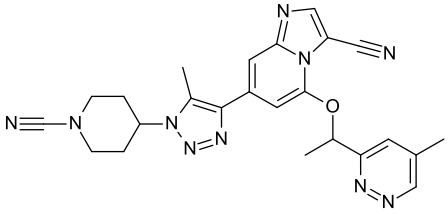
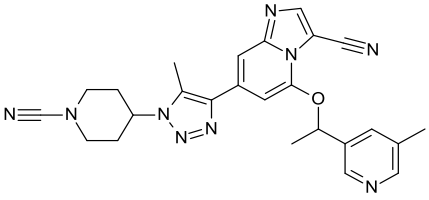
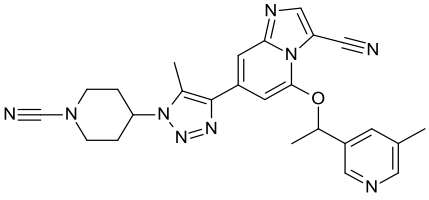
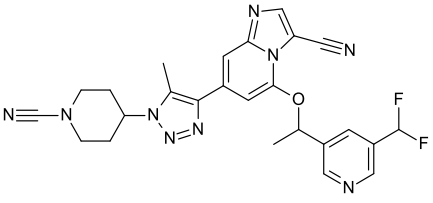
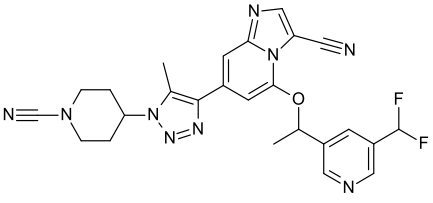
6-[1-(1-Ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (160 mg) se separa por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 30 % de MTBE (10 mM de NH3-MeOH) y EtOH, 250/215 nm, el $t_{(R)}$ del isómero 1 es 7,06 min (61,5 mg) con 100 % de ee, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 9,34 min (70,6 mg) con 100 % de ee, ES/MS *m/z* 502,20 $[M+H]^+$.

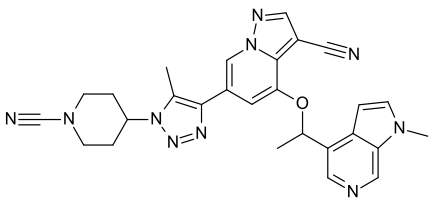
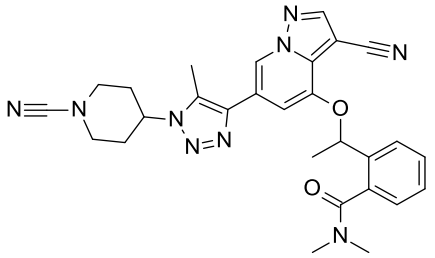
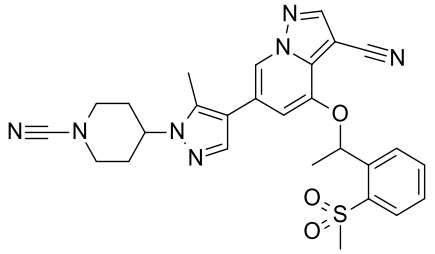
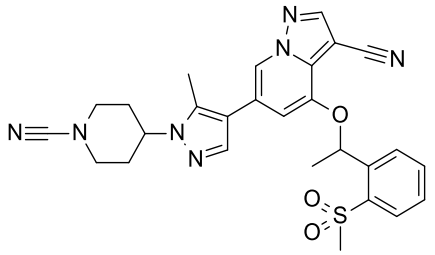
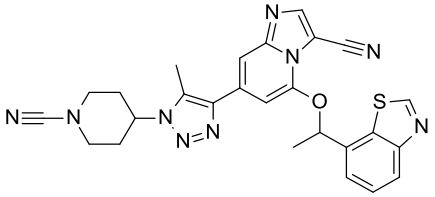
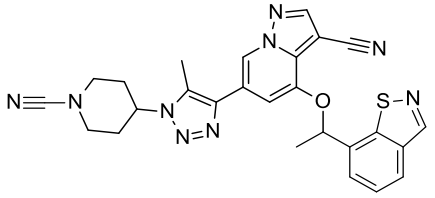
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe para 4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piridin-1-il]-2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonitrilo, isómero 1 e isómero 2, y ajustando el sistema de purificación según corresponda.

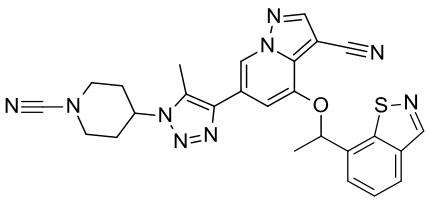
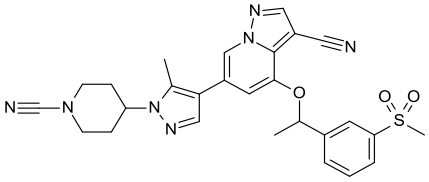
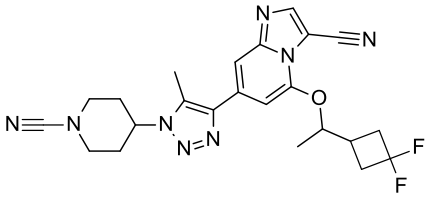
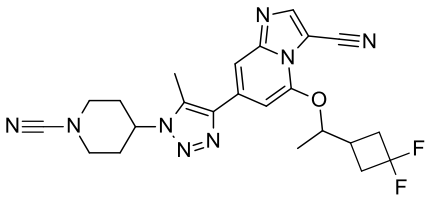
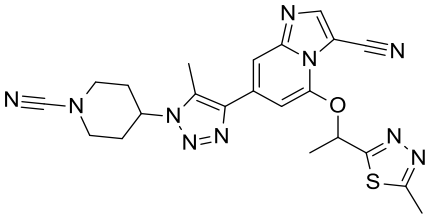
Tabla 62

Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$	tR min
55[1]	4-(4-[3-ciano-4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo, isómero 1		513,9	6,36
56[1]	4-(4-[3-ciano-4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo, isómero 2		513,9	8,04
57[2]	4-(4-[3-ciano-4-[(6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-carbonitrilo, isómero 1		502,0	15,61
58[2]	4-(4-[3-ciano-4-[(6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-carbonitrilo, isómero 2		502,0	19,2
59[3]	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonitrilo, isómero 1		376,0	6,3
60[3]	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonitrilo, isómero 2		376,0	8,6

61[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		552,3	4,47
62[4]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		552,3	7,66
63[5]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		488,2	6,99
64[5]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		488,3	10,75
65[6]	2-[1-[3-ciano-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxietil]benzamida, isómero 1		496,4	3,18[5]
66[7]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		469,2	1,53

67[7]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		469,2	2,03
68[8]	4-[1-(5-cloropiridazin-3-il)etoxi]-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		489,1	1,66
69[9]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metilpiridazin-3-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		469,2	1,56
70[10]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		468,2	2,42
71[10]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		468,3	3,03
72[11]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-(difluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		504,3	1,94
73[11]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-(difluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		504,4	2,47

74[12]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(1-metilpirrolo[2,3-c]piridin-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		507,4	1,42
75[13]	2-[1-[3-ciano-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-4-il]oxietil]-N,N-dimetil-benzamida, isómero 2		524,2	4,23
76[14]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(2-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		530,2	2,22
77[14, 15]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(2-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		530,2	2,85
78[12, 16]	5-[1-(1,3-benzotiazol-7-il)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		510,2	1,94
79[17, 18]	4-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		510,9	1,87

80[17, 18]	4-[1-(1,2-benzotiazol-7-il)etoxi]-6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		510,8	2,85
81[19]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(3-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		531,0	1,57
82[20, 21]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		467,2	0,75
83[20, 21]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		467,2	0,84
84[22, 23]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		475,2	2,65

1 Columna CHIRAL ART Amilosa-SA, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con hexanos:DCM (5:1) (0,1 % de DEA) en EtOH de 50 %, velocidad de flujo 20 ml/min, 220/254 nm.

2 Columna CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con EtOH de 50 % en MTBE:hexanos (1:1, aditivo 0,1 % de DEA) en 22 min, 210/250 nm.

3 Columna CHIRAL ART Celulosa-SB, 2 x 25 cm, 5 µm, 40 % de EtOH en hexanos (10 mM de NH_3-MeOH), 25 ml/min, 250/210 nm.

4 Columna CHIRAL ART Celulosa-SC, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 40 % de EtOH en hexanos (10 mM de NH_3-MeOH); 20 ml/min; 250/215 nm.

5 Columna CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 50 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/210.

6 Columna: (S,S) Whelk-01, 21 x 250 mm que eluye con un 65 % de CO_2 en MeOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 80 ml/min UV a 225 nm

[7] Columna: CHIRALPAK AD-H, 21 x 150 mm; que eluye con un 65 % de CO_2 en EtOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 80 ml/min UV a 245 nm.

[8] Columna: CHIRALPAK AD-H, 21 x 150 mm; que eluye con un 60 % de CO_2 en MeOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 80 ml/min UV a 245 nm.

[9] Columna: CHIRALPAK AD-H, 21 x 250 mm; que eluye con un 60 % de CO_2 en MeOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 70 ml/min UV a 225 nm.

[10] Columna: CHIRALPAK AD-H, 20 x 150 mm; que eluye con un 70 % de CO_2 en EtOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 80 ml/min UV a 254 nm.

[11] Columna: CHIRALPAK AD-H, 21 x 250 mm; que eluye con un 70 % de CO_2 en EtOH (DMEA al 0,5 %); velocidad de flujo 70 ml/min UV a 225 nm.

[12] Columna: Chiralpak AD-H, 21 x 150 mm; que eluye con un 70 % de CO_2 en iPrOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 80 ml/min 310 nm.

[13] Columna CHIRALPAK AS-H, 21 x 150 cm, mediante elución con CO_2 al 85 % en EtOH (0,5 % de DMEA); caudal 70 ml/min; 242 nm.

[14] Columna: Lux 5 um Celulosa-4, 2,12 x 250 mm, que eluye con 60 % de CO_2 en EtOH (0,5 % de DMEA).

[15] Los $t_{(R)}$ reportados se obtienen usando las siguientes condiciones analíticas: SFC, Lux 5 µm Celulosa-4, 4,6 x 100 mm 40 % de EtOH (0,5 % de DMEA)/CO_2.

[16] Los $t_{(R)}$ reportados se obtienen usando las siguientes condiciones analíticas: SFC, Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 30 % de iPrOH (0,5 % de DMEA)/CO2, 5 ml/min, 225 nm.

[17] Columna: CHIRALPAK AD-H, 21 x 150 mm; que eluye con un 60 % de CO_2 en MeOH; 225 nm.

[18] Los $t_{(R)}$ reportados se obtienen usando las siguientes condiciones analíticas: SFC, Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 40 % de MeOH/CO_2 5 ml/min, 225 nm.

[19] Columna CHIRALPAK AS-H, 21 x 150 cm, que eluye con CO_2 al 75 % en MeOH, velocidad de flujo 80 ml/min, 225 nm.

[20] Columna: CHIRALPAK AD-H, 21 x 250 mm; que eluye con un 75 % de CO_2 en EtOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 70 ml/min UV a 255 nm.

[21] Los $t_{(R)}$ reportados se obtienen usando las siguientes condiciones analíticas: SFC, Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 25 % de EtOH (0,5 % de DMEA)/CO2, 5 ml/min, 225 nm.

[22] Columna: Chiralcel-OD-H, 21 x 250 mm; que eluye con un 60 % de CO_2 en MeOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 80 ml/min UV a 225 nm.

[23] Los $t_{(R)}$ reportados se obtienen usando las siguientes condiciones analíticas: Columna: Chiralcel-OD-H, 4,6 x 150 mm; que eluye con un 40 % de MeOH (0,5 % de DMEA)/CO_2; velocidad de flujo 5 ml/min UV a 225 nm.

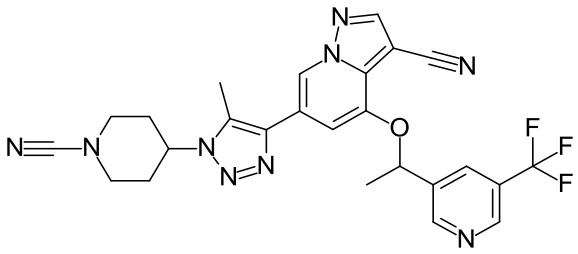
Ejemplo 85

6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 86

6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2



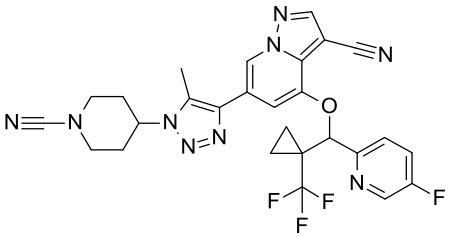
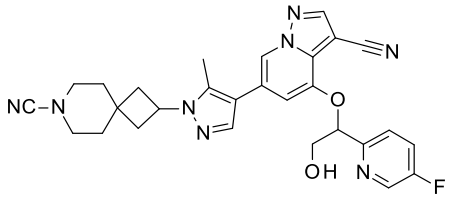
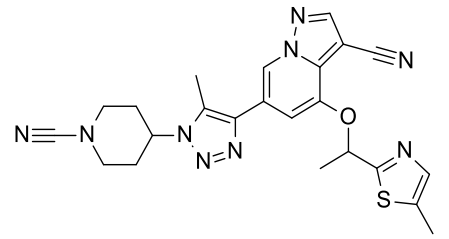
A 6-[5-metil-1-(4-piperidil)triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (200,00 mg, 0,40 mmol) en DCM (5 ml) se le adicionó DIEA (520,62 mg, 4,03 mmol) y BrCN (51,20 mg, 0,48 mmol) en porciones a Ta bajo N_2. La reacción se agitó durante 2 h a Ta y luego se concentró al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; Fase móvil, que eluye con 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (170 mg, 80,92 %). ES/MS *m/z* 522,1 $[M+H]^+$.

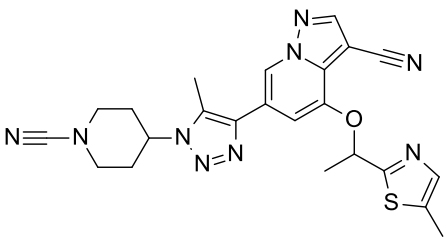
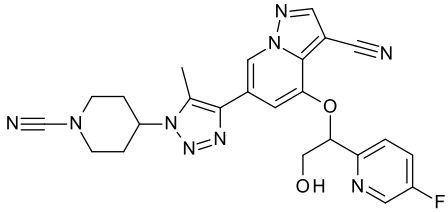
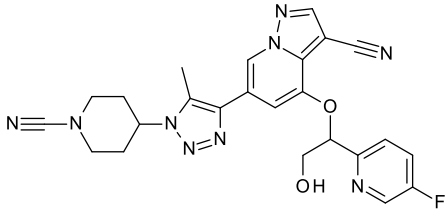
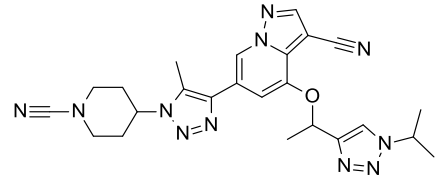
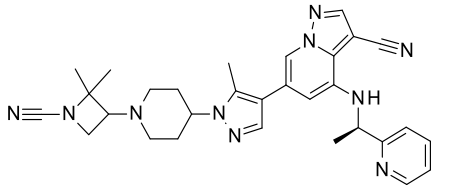
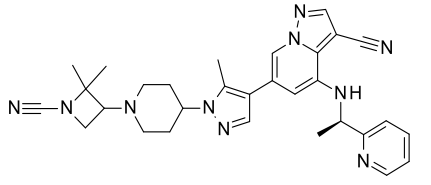
6-[1-(1-Ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo se somete a HPLC preparativa quiral. Columna, CHIRAL ART Amilosa-SA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 10 % de EtOH en Hex:DCM (5:1) (0,5 % de 2 M de NH_3-MeOH) para proporcionar 6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1, el $t_{(R)}$ es 16,5 min (30,5 mg, 17,9 %) con 99,7 % de ee, ES/MS m/z 522,15 $[M+H]^+$ y 6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-

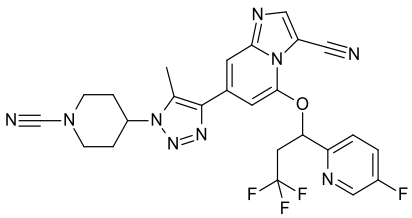
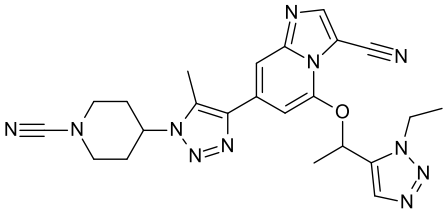
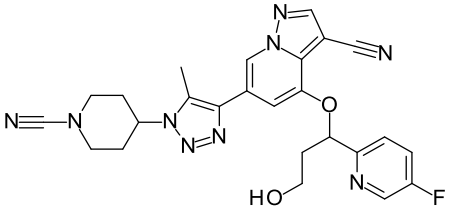
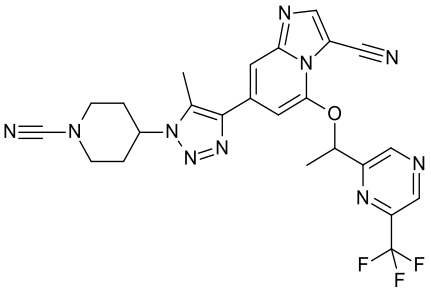
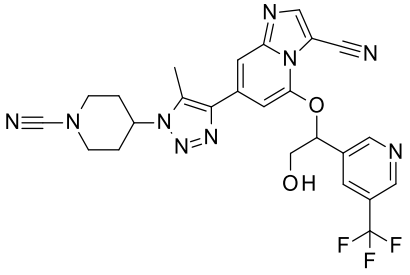
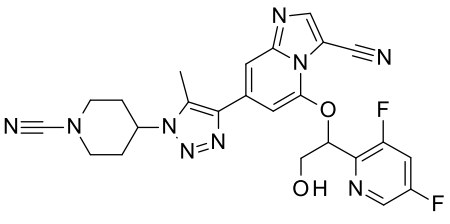
3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2, el $t_{(R)}$ del isómero 2 es 22,5 min (42,1 mg, 24,8 %) con 98,0 % de ee, ES/MS *m/z* 522,10 $[M+H]^+$.

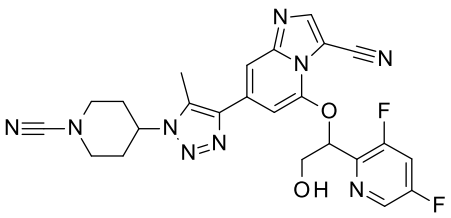
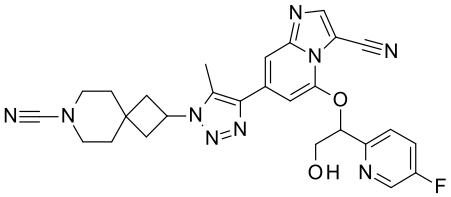
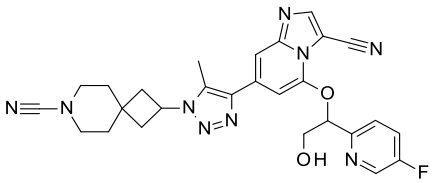
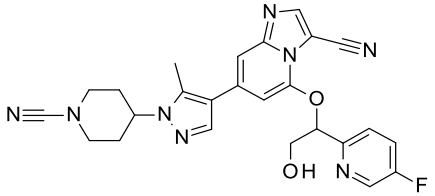
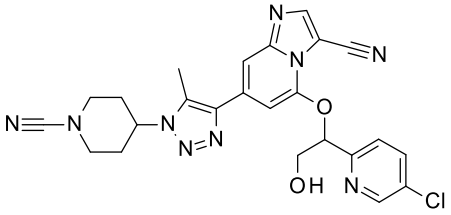
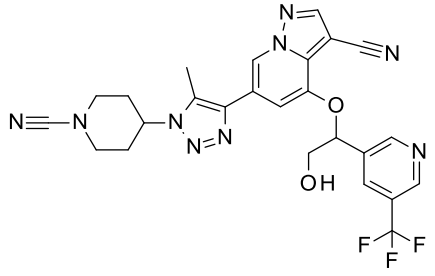
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe para 6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo, isómero 1 e isómero 2, y ajustando el sistema de purificación según corresponda. Los tiempos de retención informados en la tabla 57 son para los enantiómeros separados.

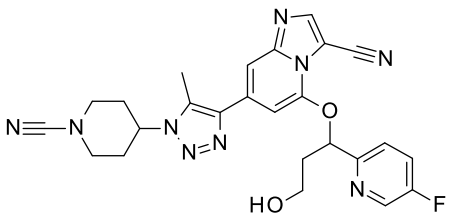
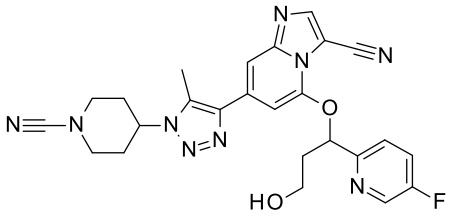
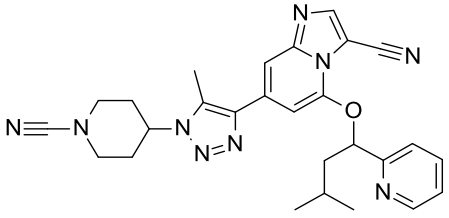
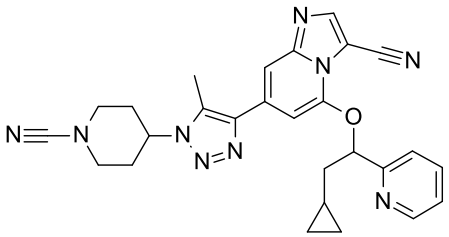
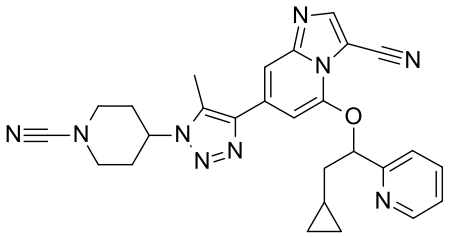
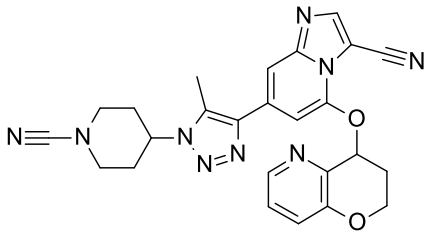
Tabla 63

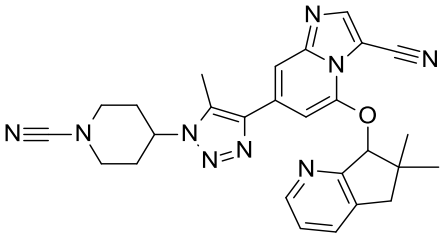
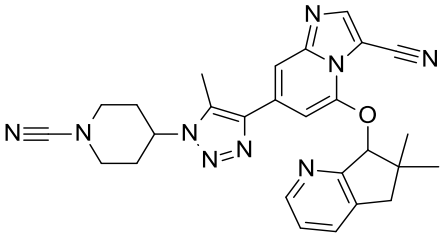
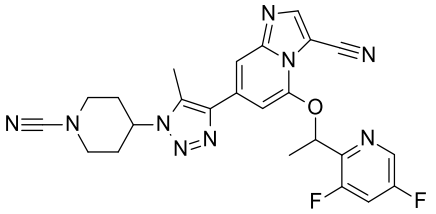
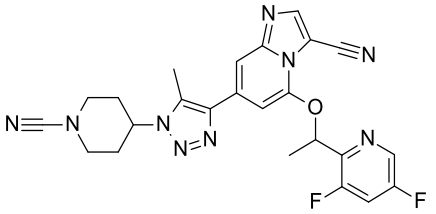
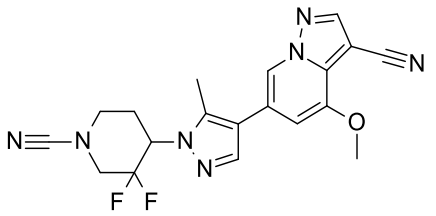
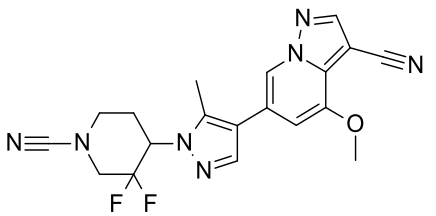
Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$	$t_{(R)}$ min
87[1,2]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		566,4	12,8
88[3,4]	6-[1-(7-ciano-7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		527,2	4,6
89[5,6]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-metiltiazol-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		474,2	14,6

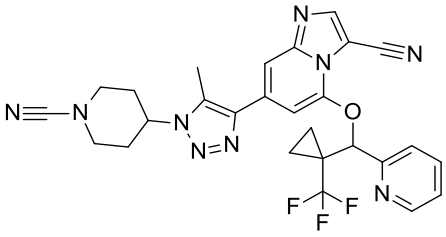
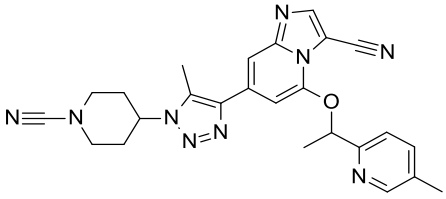
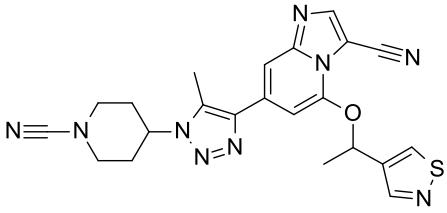
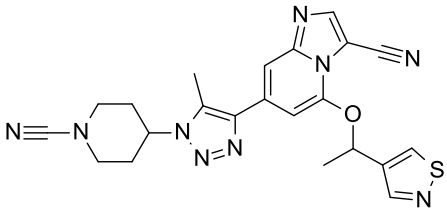
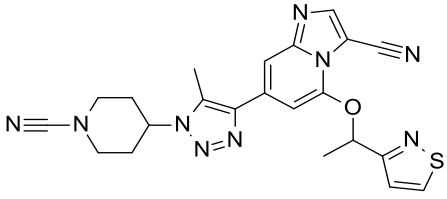
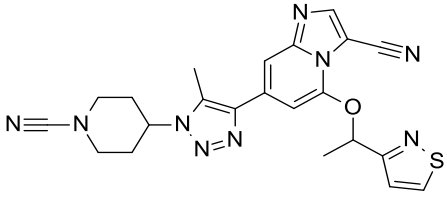
90[5,6]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-metiltiiazol-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		474,2	17,6
91[7,8]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		488,2	5,1
92[7,8]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		488,2	8,9
93[9,10]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(1-isopropiltriazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		486,4	1,2
94[11,12]	6-[1-[1-(1-ciano-2,2-dimetil-azetidin-3-il)-4-piperidil]-5-metil-pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		535,4	10,1
95[11,12]	6-[1-[1-(1-ciano-2,2-dimetil-azetidin-3-il)-4-piperidil]-5-metil-pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		535,4	12,8

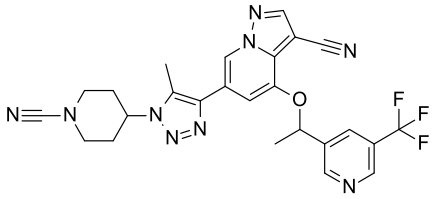
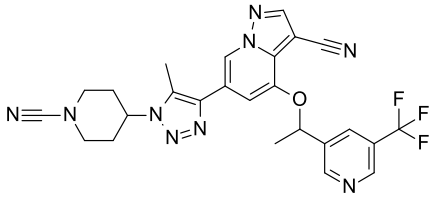
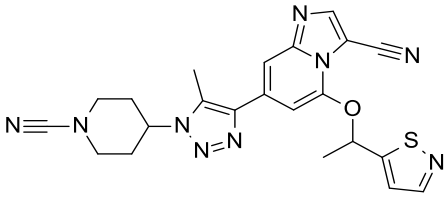
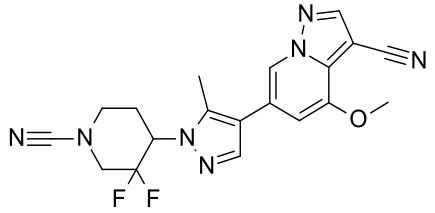
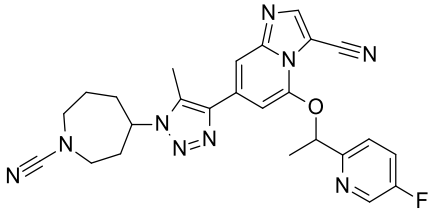
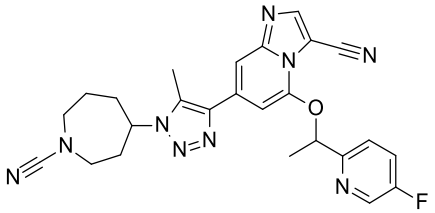
96[13,14]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[3,3,3-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		540,3	8,3
97[15,16]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3-etiltriazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		472,2	13,6
98[17,18]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-3-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		502,2	12,2
99[11,19]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		523,3	11,4
100[20,21]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2-hidroxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		538,1	7,0
101[13,22]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3,5-difluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		506,1	7,3

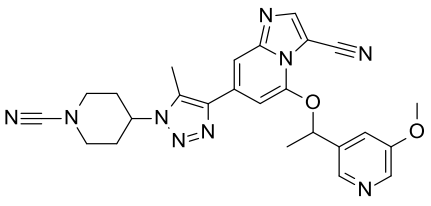
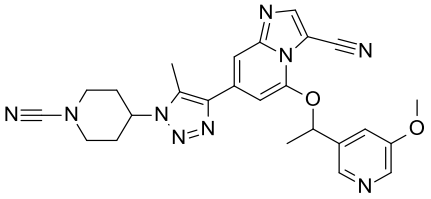
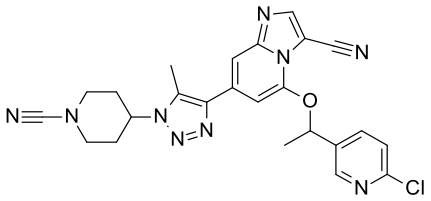
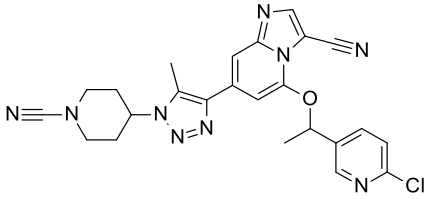
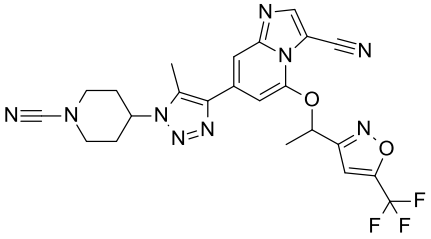
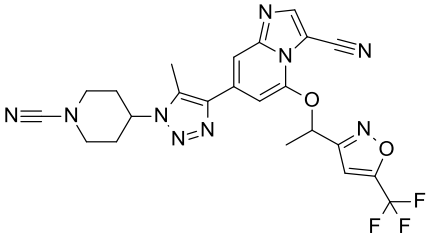
102[13,22]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3,5-difluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		506,1	8,8
103[23,24]	7-[1-(7-ciano-7-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		528,2	8,0
104[23,24]	7-[1-(7-ciano-7-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		528,3	13,0
105[15,82]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]imidazo[1,2-a]piridine-3-carbonitrilo, isómero 1		487,2	12,7
106[26,24]	5-[1-(5-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		504,3	9,0
107[17,27]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[2-hidroxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi] pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		538,3	10,1

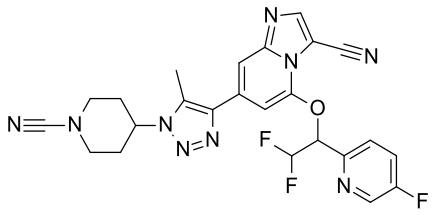
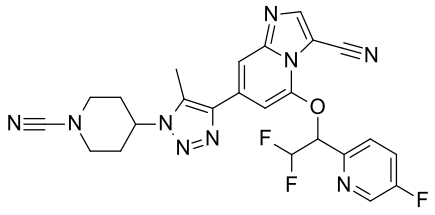
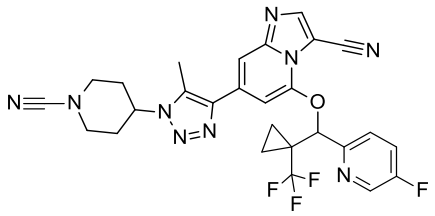
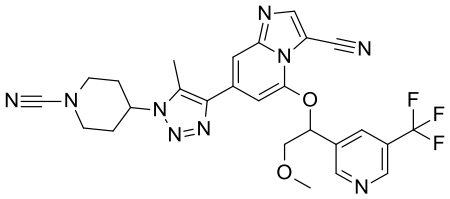
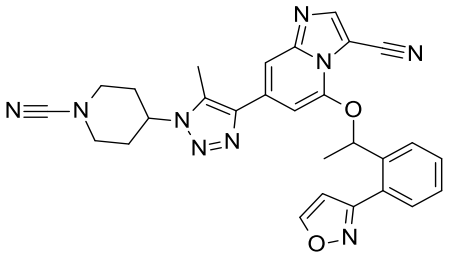
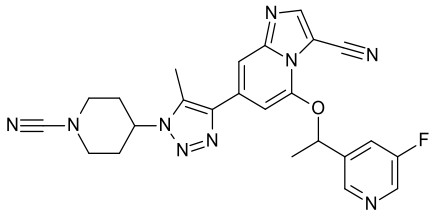
108[28,29]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-3-hidroxiy-propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		502,2	10,2
109[28,29]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-3-hidroxi-propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		502,2	12,8
110[32,33]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[3-metil-1-(2-piridil)butoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		496,2	30,1
111[34,35]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2-ciclopropil-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		494,2	9,8
112[34,35]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2-ciclopropil-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		494,2	11,8
113[36,37]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		481,2	1,5

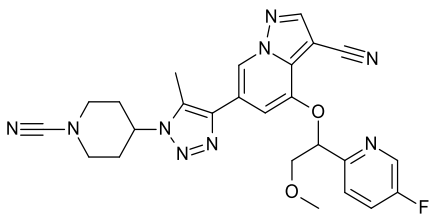
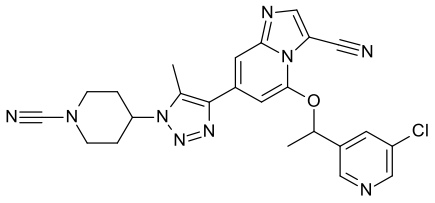
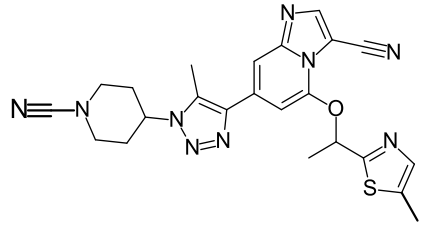
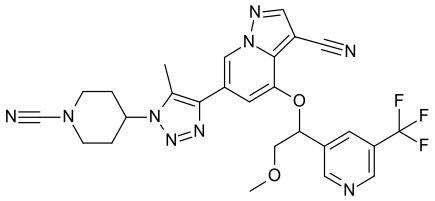
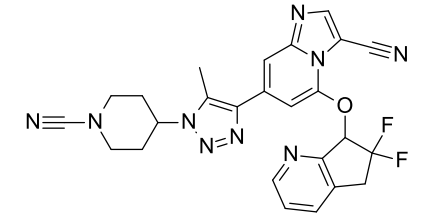
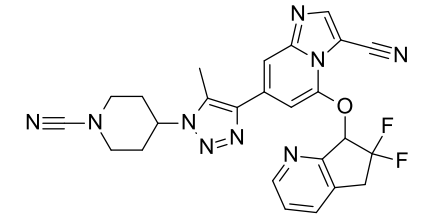
114[38,39]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[b]piridin-7-il)oxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		494,3	10,3
115[38,39]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[b]piridin-7-il)oxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		494,3	12,1
116[40,41]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3,5-difluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		489,8	18,6
117[40,41]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(3,5-difluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		489,8	21,9
118[40,42]	6-[1-(1-ciano-3,3-difluoro-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		398,1	4,2
119[40,42]	6-[1-(1-ciano-3,3-difluoro-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		398,1	7,3

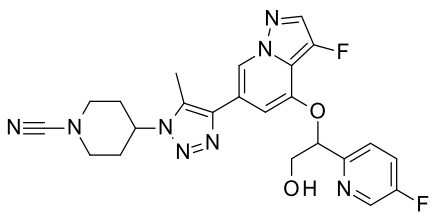
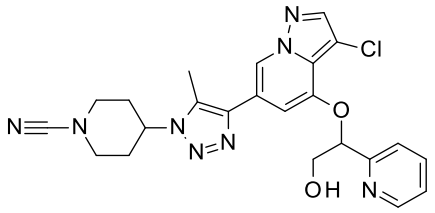
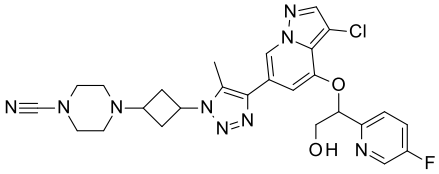
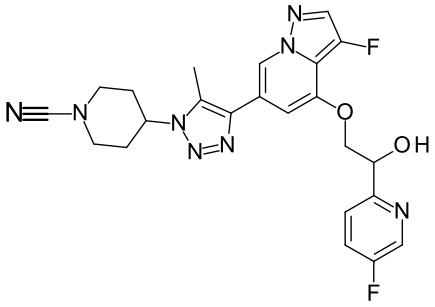
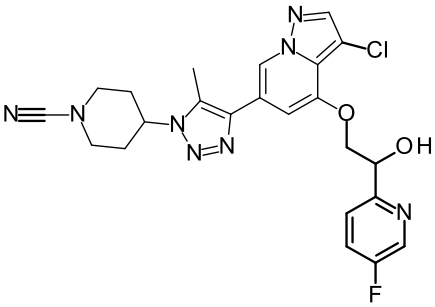
120[43,44]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2-piridil-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		548,2	5,6
121[45,46]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metil-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		468,1	5,5
122[47,48]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-(1-isotiazol-4-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		460,2	6,6
123[47,48]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-(1-isotiazol-4-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		460,2	8,5
124[49,50]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-(1-isotiazol-3-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		460,1	12,5
125[49,50]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-(1-isotiazol-3-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		460,0	18,3

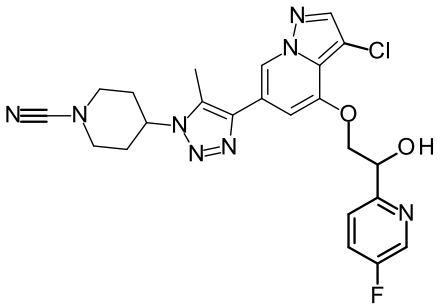
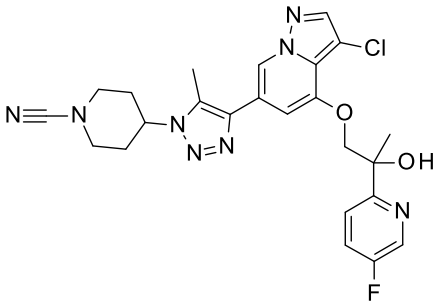
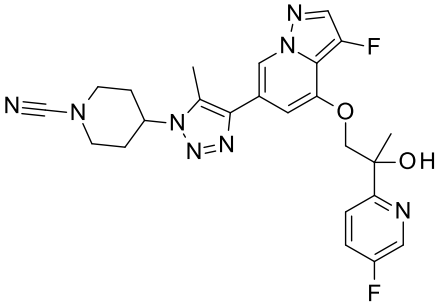
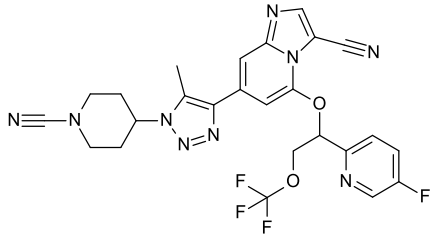
126[17,51]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		522,2	16,5
127[17,51]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		522,1	22,5
128[52,53]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-(1-isotiazol-5-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		460,1	7,1
129[40,56]	6-[1-(1-ciano-3,3-difluoro-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		398,1	7,3
130[54,55]	7-[1-(1-cianoazepan-4-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		486,3	10
131[54,55]	7-[1-(1-cianoazepan-4-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		486,3	26

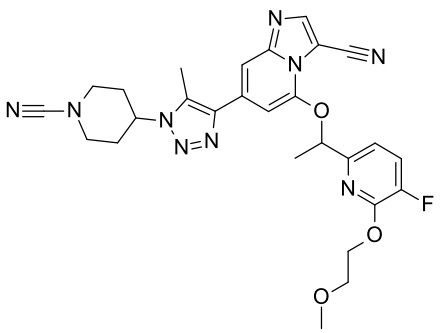
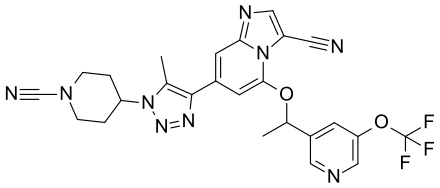
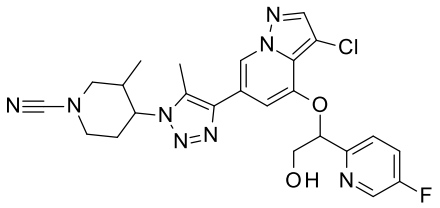
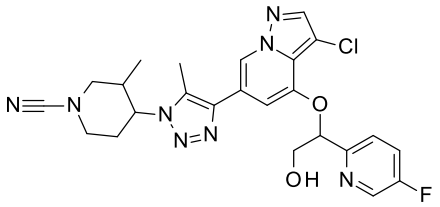
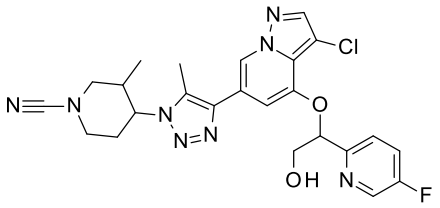
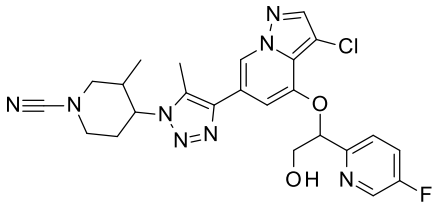
132[49,58]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metoxi-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		484,1	4,7
133[49,58]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metoxi-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		484,2	7,9
134[59,60]	5-[1-(6-cloro-3-piridil)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		(^{35}Cl/^{37}Cl) 488,4/ 490,4	6,8
135[59,60]	5-[1-(6-cloro-3-piridil)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		(^{35}Cl/^{37}Cl) 488,4/ 490,4	10,1
136[61,62]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-yl]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		512,1	16,4
137[61,62]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometil) isoxazol-3-yl]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		512,1	19,4

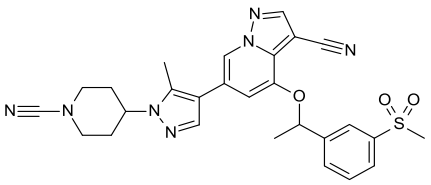
138[63,64]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2,2-difluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		508,2	18,4
139[63,64]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2,2-difluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		508,2	21,6
140[65,66]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(5-fluoro-2-piridil)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		566,15	15,7
141[78,67]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		552,10	15,1
142[79,68]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(2-isoxazol-3-ilphenil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		520,20	14,6
143[80,69]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		472,2	6,0

144[17,70]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-metoxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		502,20	9,3
145[81,71]	5-[1-(5-cloro-3-piridil)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		488,1	6,5
146[72,73]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-metiltiazol-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		474,15	7,7
147[74,75]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[2-metoxi-1-[5-(trifluorometil)-3-piridil]etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		552,3	4,5
148[76,77]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(6,6-difluoro-5,7-dihidrociclopenta[b]pyridin-7-il)oxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		502,3	19,5
149[76,77]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(6,6-difluoro-5,7-dihidrociclopenta[b]piridin-7-il)oxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		502,3	26,5

150[15,84]	4-[4-[3-fluoro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 1		481,2	6,35
151[85,86]	4-[4-[3-cloro-4-[2-hidroxi-1-(2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 1		478,9	6,18
152[45,87,97]	Cis-4-[3-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]ciclobutil]piperazina-1-carbonitrilo, isómero 2		552,2	15,7
153[9,91]	4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 1		481,2	0,85
154[9,93]	4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 1		497,4	1,40

155[9,93]	4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2		497,4	2,78
156[9,90]	4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 1		511,2	2,38
157[103]	4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 1		495,2	3,79
158[88,89]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-(trifluorometoxi) etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		556,3	6,51

159[94,95]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		546,2	8,44
160[9,96]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[1-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1		538,2	9,21
161[99,100]	(3RS,4RS)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2A		511,1	9,5
162[99,100]	(3RS,4RS)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2B		511,1	29,5
163[101,102]	(3RS,4SR)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2A		511,1	12,3
164[101,102]	(3RS,4SR)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2B		511,1	14,8

165[104,105]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-4-[1-(3-metilsulfonilfenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		530,2	1,57

[1] Purificación de racemato: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con 45 % a 80 % de MeOH en H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3).

[2] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de EtOH:MeOH (1:3) en hexanos (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 246/310.

[3] Purificación de racemato: TLC preparativa (PE:EtOAc 1:2)

[4] Celulosa ART quiral -SA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 40 % de MeOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 254/314 nm.

[5] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 45 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[6] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de EtOH:ACN (2:1) en hexanos (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 246/310.

[7] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 36 % a 42 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[8] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 40 % de EtOH:ACN (2:1) en hexanos (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 246/310.

[9] Purificación de racemato: Cromatografía C18 de fase inversa que eluye con 10 % a 100 % de ACN en H_2O.

[10] Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm, que eluye con un 65 % de CO_2 en EtOH (w/0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 70 ml/min UV a 225 nm. $t_{(R)}$ se obtiene por SFC usando las siguientes condiciones analíticas: Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm; 35 % de EtOH (0,5 % de DMEA)/CO_2; 5 ml/min UV a 225 nm.

[11] Purificación de racemato: TLC preparativa (PE:EtOAc 1:1)

[12] Columna: CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 10 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3 -MeOH), velocidad de flujo:20 ml/min; 250/330 nm.

[13] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 40 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[14] Columna: Lux Celulosa-4, 2,12 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 50 % de EtOH:ACN (2:1) en Hex (10 mM de NH_3 -MeOH); velocidad de flujo 25 ml/min; 254/318 nm.

[15] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 30 % a 40 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[16] Columna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 30 % de EtOH en Hex: DCM (3: 1) (0,5 % de 2M NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min 254 nm.

[17] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 50 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[18] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 50 % de EtOH en Hex (10 mM de NH_3-MeOH), velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/210 nm

[19] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 10 % de EtOH en hexanos:MTBE (1:1) (0,5 % de 2 M de NH_3-MeOH).

[20] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 70 % a 80 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[21] Columna: Chiral ART Celulosa-SC, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 30 % de MeOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 254/320 nm.

[22] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 18 ml/min; 254/230.

[23] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 50 % a 55 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[24] Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 50 % de MeOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/320.

[25] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 20 µm; que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:DCM (3:1) (0,5 % de 2 M de NH_3-MeOH).

[26] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 30 % a 35 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4OH), 254 nm.

[27] Columna: Chiral ART Celulosa-SC, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con MeOH al 30 % en hexanos:MTBE 1:1) (2M de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 256/212 nm.

[28] Purificación de racemato: TLC preparativa (EtOAc).

[29] Columna: CHIRALPAK IG, 2 x 25 cm, 20 µm; que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:DCM (5:1) (0,5 % de 2 M de NH_3-MeOH).

[30] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 40 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[31] Columna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 50 % de iPrOH en hexanos (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 25 ml/min 254/270 nm.

[32] Kinetex EVO C18, 21,2 x 150, 5 µm; que eluye con 30 % a 52 % de ACN en H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3); velocidad de flujo: 25 ml/min 254/220 nm.

[33] Columna: CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 20 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH), velocidad de flujo:20 ml/min; 250/325 nm.

[34] Purificación de racemato: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con 34 % a 45 % de ACN en H_2O (10 mmol/l de NH_4OH).

[35] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 15 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/325

[36] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[37] Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 x 50 cm, 3 µm, que eluye con 50 % de EtOH en MTBE (0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 1 ml/min.

[38] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 40 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA), 254 nm.

[39] Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 50 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/325

[40] Purificación de racemato: Cromatografía C18 de fase inversa que eluye con 0 % a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[41] Celulosa ART quiral -SB, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 30 % de EtOH en hexanos:MTBE (1:1) (0,5 % de NH_3MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 254/320 nm.

[42] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:MTBE (1:1) (0,5 % de 2M NH_3-MeOH).

[43] Purificación de racemato: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con 32 % a 48 % de ACN en H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3).

[44] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:DCM (5:1) (0,1 % de dietilamina). velocidad de flujo: 18 ml/min; 254/220.

[45] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 60 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[46] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 50 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min, 254/320 nm.

[47] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 30 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4OH), 254 nm.

[48] Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min, 254/300 nm.

[49] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H_2O (de NH_4HCO_3), 254 nm.

[50] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 20 µm; que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:DCM (5:1) (0,5 % de 2 M de NH_3-MeOH), velocidad de flujo: 18 ml/min, 254/220 nm.

[51] Columna: Chiral ART Amilosa-SA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 10 % de EtOH en hexanos:DCM (5:1) (0,5 % de 2 M NH_3-MeOH), velocidad de flujo: 20 ml/min, 254/210 nm.

[52] Purificación de racemato: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con 21 % a 43 % de ACN en H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3).

[53] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 20 µm; que eluye con 30 % de EtOH en hexanos:DCM (5:1) (0,5 % de 2 M NH_3-MeOH), velocidad de flujo: 20 ml/min., 254/220 nm.

[54] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA), 254 nm.

[55] Columna: Lux Celulosa-4, 2,12 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 90 % de ACN en H_2O; velocidad de flujo 25 ml/min 254/220 nm.

[56] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:MTBE (0,5 % 2 M NH_3-MeOH). velocidad de flujo: 18 ml/min; 250/210.

[58] Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min., 254/220 nm.

[59] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 40 % a 70 % de ACN en H_2O (0,05 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[60] Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/220.

[61] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 47 % a 53 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[62] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 20 % de iPrOH en hexanos:DCM (5:1) (0,5 % de 2 M NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/210.

[63] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 25 % a 55 % de ACN en MTBE, 254 nm.

[64] Columna: NB Lux i-Celulosa-5, 2,12 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 20 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 254/320 nm.

[65] Purificación de racemato: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con 43 % a 53 % de MeOH en H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3).

[66] Columna: Lux Celulosa-4, 2,12 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 80 % de ACN en H_2O; velocidad de flujo 25 ml/min 254/220 nm.

[67] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 20 µm; que eluye con 20 % de EtOH en hexanos:DCM (3:1) (0,5 % de M NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/210.

[68] Celulosa ART quiral -SB, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 10 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3 MeOH)); velocidad de flujo 20 ml/min; 254/320 nm.

[69] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:DCM (3:1) (0,5 % de 2 M NH_3-MeOH).

[70] Columna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 30 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 250/215 nm.

[71] Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min., 254/215 nm.

[72] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 36 % a 40 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[73] Columna CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm, que eluye con 20 % de EtOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min., 254/220 nm.

[74] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H_2O, 254 nm.

[75] Columna: Chiral ART Celulosa-SC, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 40 % de EtOH en (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 250/215 nm.

[76] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 50 % a 60 % de ACN en H_2O, 254 nm.

[77] Columna:(R,R)Whelk-O1, 2,11 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 50 % de EtOH en hexanos:DCM (3:1) (0,5 % de 2 M NH_3-MeOH), velocidad de flujo 20 ml/min; 254 nm.

[78] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 40 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[79] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 85 % a 90 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[80] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 30 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[81] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 10 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4OH), 254 nm.

[83] Columna, CHIRAL ART Amylose-SA, 2 x 25 cm, 5 µm, mediante elución con hexanos:DCM (5:1) (0,5 % de 2 M de NH3-MeOH) en 20 % de EtOH, caudal 20 ml/min, 254 nm.

[84] Columna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 50 % de MeOH en MTBE (10 mM de NH_3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min 244/210 nm.

[85] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 40 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[86] Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 20 % de MeOH en 1:1 Hex:MTBE (1:1) (0,5 % de 2 M NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 246/310.

[87] Columna: Chiral ART Celulosa-SA, 2 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 40 % de MeOH en Hex:MTBE (10 mM de NH3-MeOH); velocidad de flujo 20 ml/min; 254/314 nm.; 254/210.

[88] Purificación de racemato: Cromatografía de fase inversa: Columna, C18; que eluye con 55 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm.

[89] Columna: CHIRALPAK ID, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 10 % de *i*-PrOH en Hex: DCM (1: 1) (dietilamina); velocidad de flujo 20 ml/min 220/254 nm.

[90] Columna: CHIRALPAK IA, 21,2 x 250 cm, 5 µm. que eluye con 50 % de MeOH en CO_2; velocidad de flujo 80 ml/min 225 nm.

[91] Columna: Chiralcel-OD-H, 21 x 250 mm; que eluye con un 65 % de CO_2 en MeOH; velocidad de flujo 80 ml/min UV a 225 nm.

[92] Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm, que eluye con un 65 % de CO_2 en EtOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 70 ml/min UV a 225 nm.

[93] Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm, que eluye con un 50 % de CO_2 en EtOH (0,5 % de DMEA); velocidad de flujo 70 ml/min 254 nm.

[94] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 40 % a 50 % de ACN en H_2O.

[95] Columna: NB_Lux i-Celulosa-5, 2,12 x 25 cm, 5 µm; con elución móvil con 30 % de MeOH en MtBE (10 mM de NH3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 220/320 nm.

[96] Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm, que eluye con 30 % de *i*-PrOH en hexanos:DCM (3:1)(0,5 % de 2M NH_3-MeOH); velocidad de flujo: 20 ml/min; 254/220.

[97] 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,47 – 8,25 (app m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 6,74 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 3,42 – 3,25 (m, 4H), 2,98 – 2,67 (m, 6H), 2,64 (d, J = 1,1 Hz, 4H), 2,32 – 1,97 (m, 3H).

[99] Purificación de racemato. cromatografía ultrarrápida de fase inversa: Columna: XB-C18, 250 x50 mm, 10 µm; que eluye con 20 % a 50 % de CAN en ac. 10 mmolNH4HCO3; Velocidad de flujo 100 ml/min; 254/220 nm.

[100] Columna: Chiral ART Celulosa-SZ, 3 x 25 cm, 5 µm; que eluye con 50 % de EtOH en Hex (0,1 % de 2M NH NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 40 ml/min 244/280 nm.

[101] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18, que eluye con 50 % a 60 % de ACN en H_2O.

[102] CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; que se eluye con 15 % de MeOH en hexanos:MTBE (1:1) (0,5 % de 2M NH3-MeOH); 286/214 nm.

[103] Chiralpak IA, columna 21,2 x 250 mm, que eluye con 60 % 60 % de CO_2, en 40 % de MeOH (0,5 % de DMEA): 80 ml/min.

[104] Purificado por cromatografía de fase inversa, columna C18

[105] Columna: Chiralpak AS-H, 150 x 21 mm, que eluye con un 75 % de CO_2 en EtOH; velocidad de flujo 80 ml/min UV de 250 nm

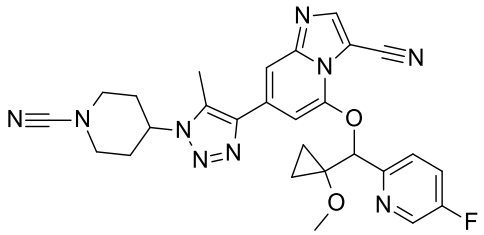
Ejemplo 166

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(5-fluoro-2-piridil)-(1-metoxiciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 1

y

Ejemplo 167

7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(5-fluoro-2-piridil)-(1-metoxiciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2

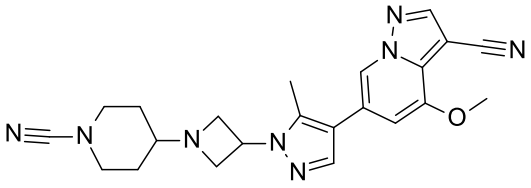


Al ácido 3-ciano-5-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metoxiciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico (400 mg, 1,05 mmol), 4-(4 -bromo-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carbonitrilo (424 mg, 1,57 mmol), XPhos (49,90 mg, 0,105 mmol) y K_3PO_4 (667 mg, 3,14 mmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió XPhos Pd G3 (88,60 mg, 0,105 mmol) en porciones a Ta bajo N_2. La reacción se agita durante 2 horas a 60 °C. Tras enfriar a Ta, la reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar el 7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(5-fluoro-2-piridilo)-(1-metoxiciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo como un sólido amarillo (130 mg, 24 %). ES/MS *m/z* 528,2 $[M+H]^+$.

7-[1-(1-Ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(5-fluoro-2-piridil)-(1-metoxiciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo se somete a HPLC preparativa quiral: Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm. que eluye con 35 % de MeOH en hexanos:MTBE(1: 1) (0,5 % de 2M NH_3-MEOH), 320/254 nm; para proporcionar el compuesto del título, isómero 1, el $t_{(R)}$ es 9,04 min (38,9 mg, 32,4 %) con 97,6 % de ee, ES/MS m/z 528,15 $[M+H]^+$ y el compuesto del título, isómero 2, el $t_{(R)}$ es 10,79 min (18,9 mg, 15,8 %) con 97,6 % de ee, ES/MS m/z 528,40 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168

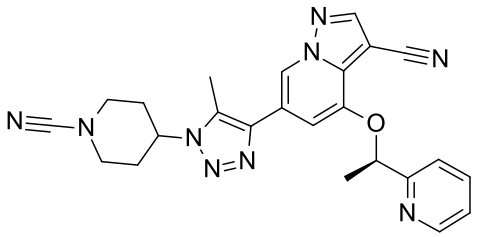
4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo



Una solución de 4-oxopiperidin-1-carbonitrilo (80 mg, 0,65 mmol) y 6-[1-(azetidin-3-il)-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,32 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con $NaBH_3CN$ (102 mg, 1,62 mmol) y se agitó durante la noche a Ta bajo N_2. La mezcla se inactivó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto (100 mg) se purifica mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, xBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; que eluye con un gradiente de 30 % a 50 % de ACN en H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (26,3 mg, 19,4 %). ES/MS *m/z* 417,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169

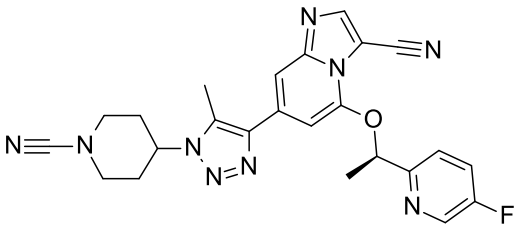
4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo



Una solución de 6-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA (200 mg, 0,47 mmol), DIEA (603 mg, 4,67 mmol) en DCM (8 ml) se trató con BrCN (59 mg, 0,56 mmol) y se agitó durante 2 horas a Ta bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, sílice C18; que eluye un gradiente de 30 % a 40 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (90,5 mg, 42,8 %). ES/MS *m/z* 454,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170

4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo

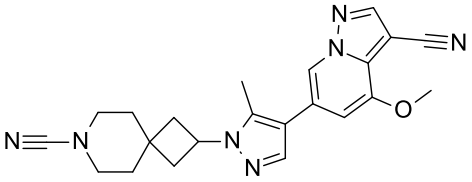
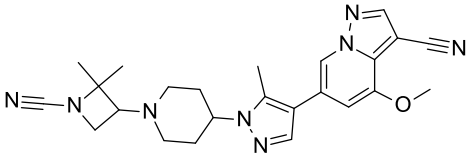
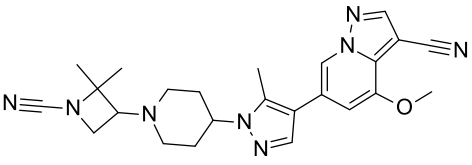


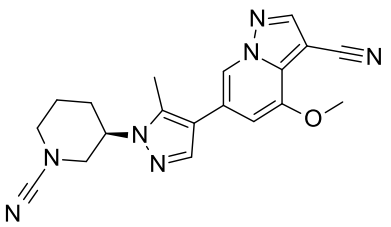
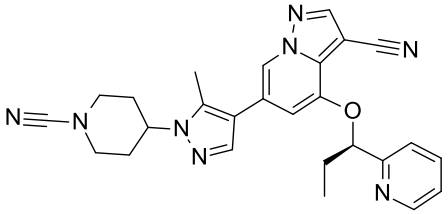
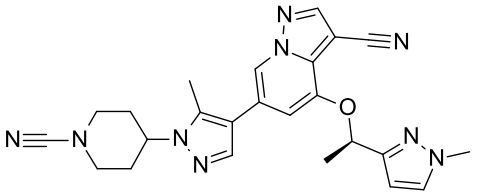
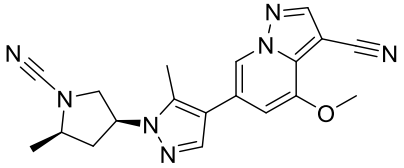
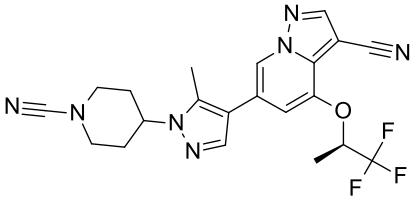
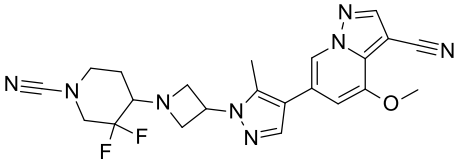
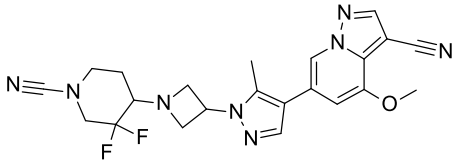
Una solución agitada de 5-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]-7-[5-metil-1-(piperidin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl (85,0 mg, 0,19 mmol) y DIEA (246,0 mg, 1,90 mmol) en DCM (5,0 ml) se trata con BrCN

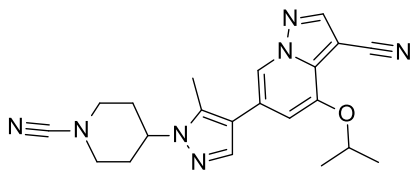
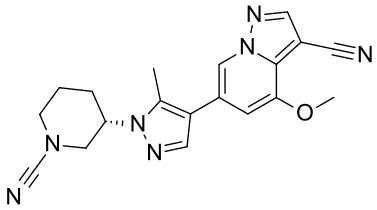
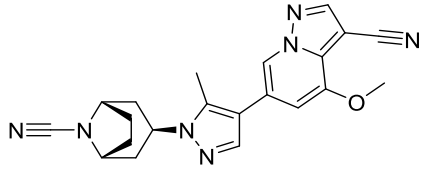
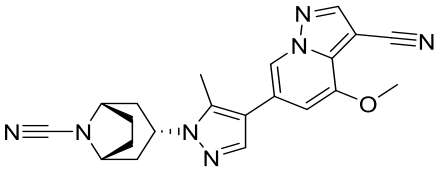
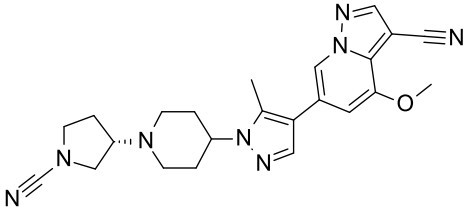
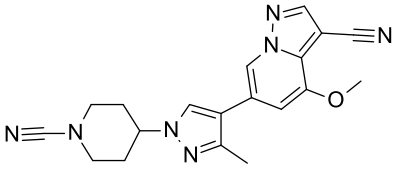
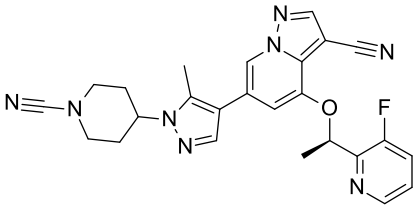
(24,2 mg, 0,23 mmol) y se agita durante 30 min a 0 °C bajo N_2. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 30 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32,9 mg, 36,2 %). ES/MS *m/z* 472,10 $[M+H]^+$.

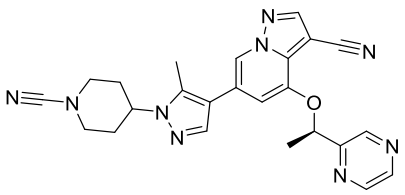
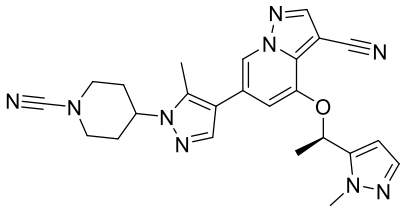
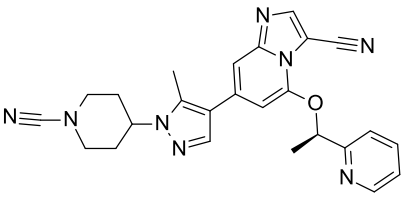
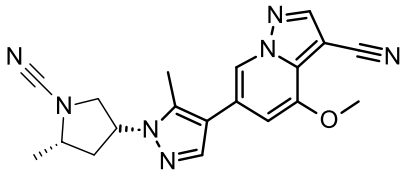
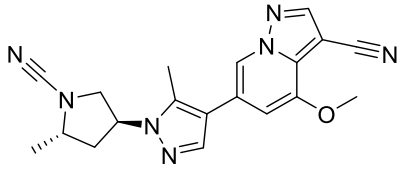
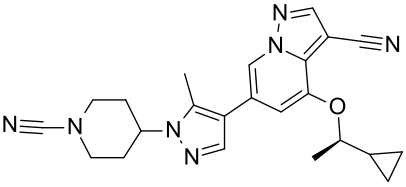
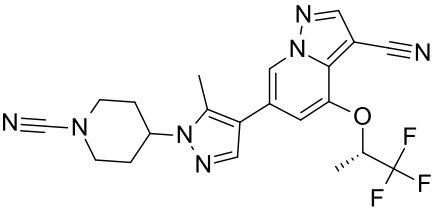
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste del tiempo de reacción para permitir que se complete la reacción y alterar el sistema de purificación según corresponda. La temperatura varió de 0 °C a Ta

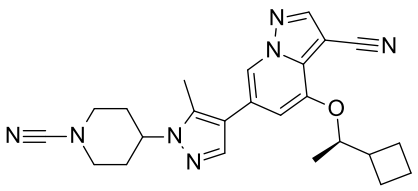
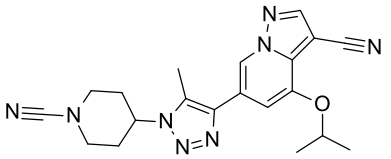
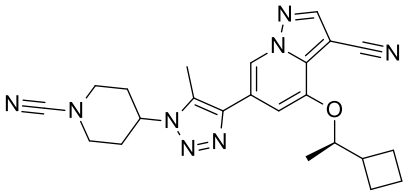
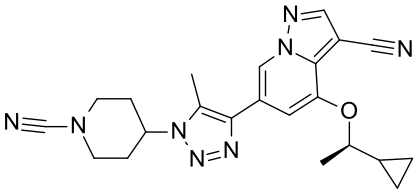
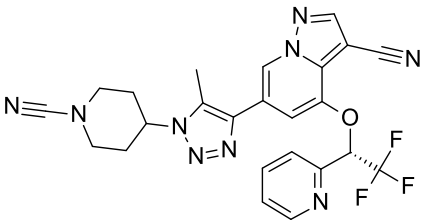
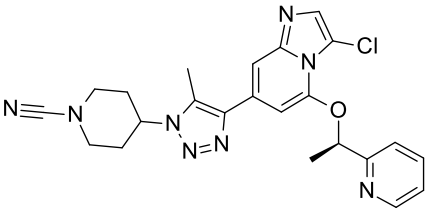
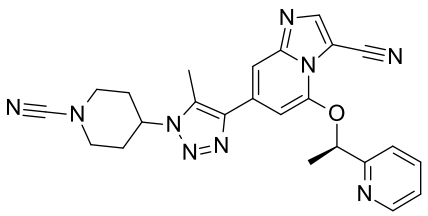
Tabla 64

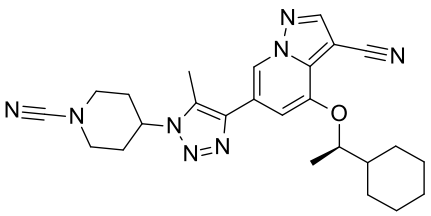
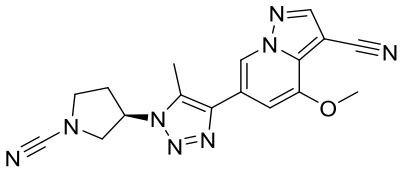
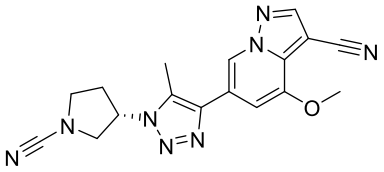
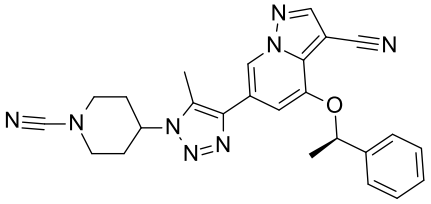
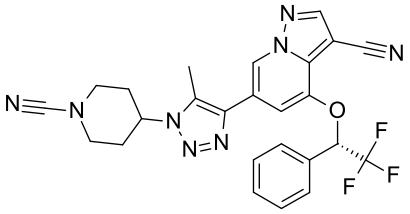
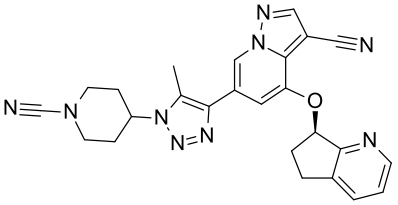
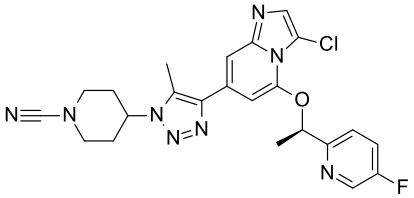
Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$	Gradiente de elución
171	2-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carbonitrilo		402,2	40-50 %
172	3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]-2,2-dimetilazetidin-1-carbonitrilo, isómero 1		445,30	18-22 %
173	3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]-2,2-dimetilazetidin-1-carbonitrilo, isómero 2		445,35	40-50 %

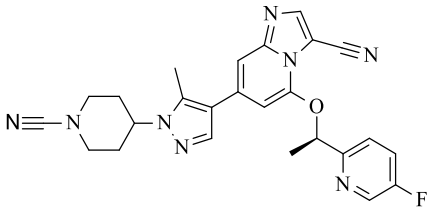
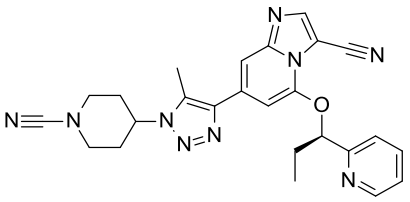
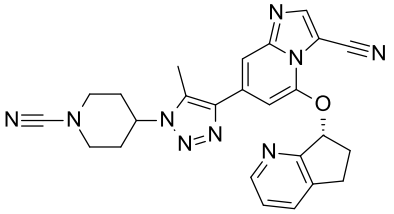
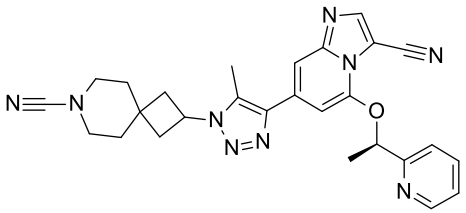
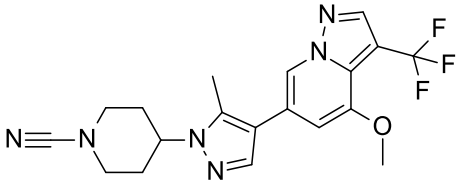
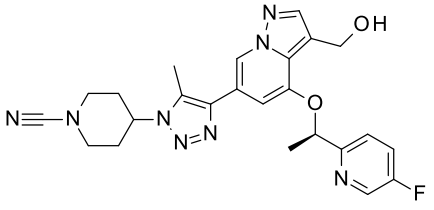
174	(3R)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		362,1	33-37 % de B
175	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)propoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		467,2	50-60 %
176	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(1-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		456,20	40-50 %
177	(2R,4S)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carbonitrilo		361,95	50-55 %
178	4-[4-(3-ciano-4-[[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		444,15	30-70 %
179[2]	4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-3,3-difluoropiperidin-1-carbonitrilo, isómero 1		453,2	36-42 % de B
180[1]	4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-3,3-difluoropiperidin-1-carbonitrilo, isómero 2		453,2	33-46 % de B

181	4-(4-[3-ciano-4-isopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il) piperidin-1-carbonitrilo		390,20	
182	(3S)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		362,20	40-60 %
183[3]	6-(1-((1R,3r,5S)-8-ciano-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		388,10	
184	6-(1-((1R,3s,5S)-8-ciano-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		388,15	40-60 %
185	6-[1-[1-[(3S)-1-cianopirrolidin-3-il]-4-piperidil]-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		431,15	25-45 %
186	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-3-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		362,1	40-60 %
187	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		471,10	40-60 %

188	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(pirazin-2-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		453,95	36-40 %
189	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(2-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		456,5	40-45 %
190	4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-7-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		453,1	10-50 %
191[4]	6-(1-((3R,5S)-1-ciano-5-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		362,15	30-46 % de B
192	6-(1-((3S,5S)-1-ciano-5-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		361,95	38-42 %
193[5]	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		416,2	42-62 % de B
194	4-[4-(3-ciano-4-[[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		444,15	30-70 %

195	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		430,0	60-65 %
196[6]	4-(4-[3-ciano-4-isopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		391,2	Ninguno
197	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclobutiletoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		431,0	42-47 %
198[5]	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclopropiletoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		417,2	36-61 % de B
199	4-(4-[3-ciano-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		508,05	40-60 %
200	4-(4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		463,05	43-48 %
201	4-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		454,05	33-37 %

202	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-ciclohexiletoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		459,15	57-57 %
203	(3R)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carbonitrilo		348,9	30-40 %
204	(3S)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carbonitrilo		348,9	30-50 %
205	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-fenil-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		453,20	30-50 %
206	4-(4-[3-ciano-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		507,4	5-100 %
207	4-(4-[3-ciano-4-[[(7R)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b] piridin-7-il]oxi]pirazolo [1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		466,2	30-50 %
208[1]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		481,15	36-37 %

209	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)propoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		471,3	45-55 %
210[4]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)propoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, isómero 2		468,05	33-52 %
211[7]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[[(7R)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il]oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo		466,3	19-50 %
212[4]	7-[1-(7-ciano-7-azaespiro[3,5] nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		494,30	32-52 %
213[8]	4-[4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		404,8	10-100 %
214	4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		476,8	10-100 %

1 Columna: Kinetex EVO C18, 21,2 x 150, 5 µm, fase móvil A: H_2O (0,05 % de NH_3H_2 O), fase móvil B: ACN.

2 Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (0,05 % de NH_3H_2 O), fase móvil B: ACN.

3 El producto bruto se recristalizó de MTBE (20 ml).

[4] Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN.

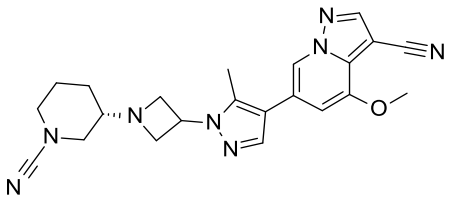
[5] Columna: Gemini-NX C18 AXAI Embalado, 21,2 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN.

[6] TLC preparativa (PE:EtOAc 1:1) seguido de trituración en Et_2O (10 ml), filtración y lavado con Et_2O (3x15 ml).

[7] Columna: SunFire Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN.

Ejemplo 215

(3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidina-1-carbonitrilo

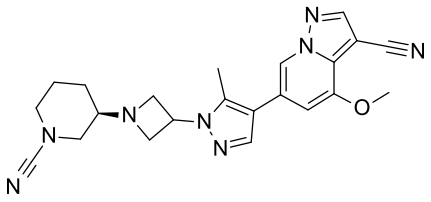
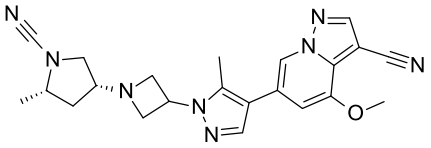
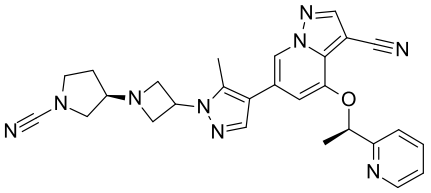
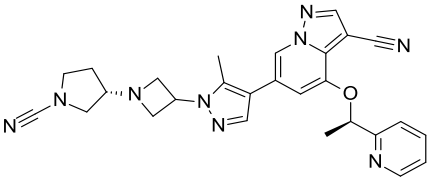
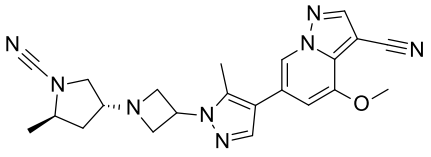
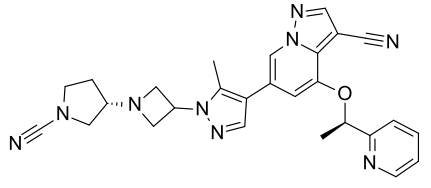


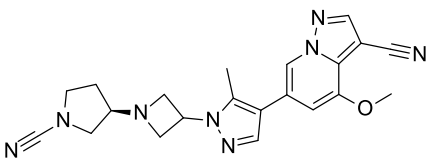
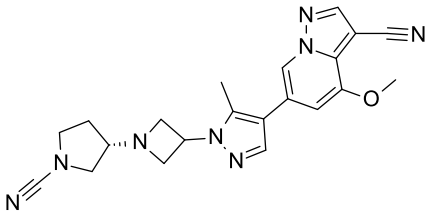
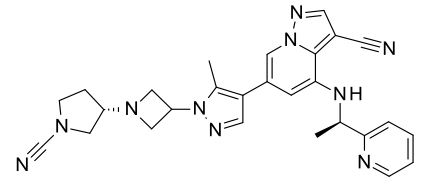
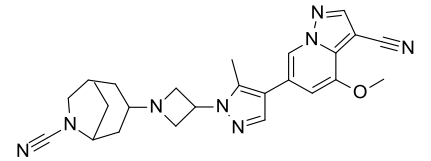
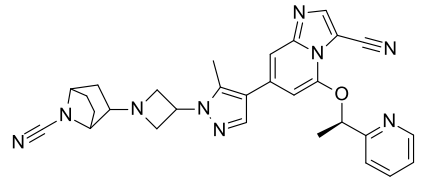
Una solución de 4-metoxi-6-(5-metil-1-[1-[(3S)-piperidin-3-il]azetidin-3-il]pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,26 mmol) y DIEA (330 mg, 2,55 mmol) en DCM (2 ml) se trata con BrCN (27 mg, 0,255 mmol) y se agita durante 2 horas a -60 °C bajo N_2. La mezcla se calentó a Ta, se inactivó con $NaHCO_3$ (ac.) (10 ml) de HCL y se extrae con DCM (2 x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 44 % a 49 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 28,20 %). ES/MS *m/z* 417,20 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para (3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-

il]piperidin-1-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción y el ajuste del sistema de purificación según corresponda. La temperatura varió de -60 °C a -75 °C.

Tabla 65

Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$	Gradiente de elución
216	(3R)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		417,15	30-70 %
217[1]	(2S,4R)-4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-2-metilpirrolidin-1-carbonitrilo		417,2	25-48 % de B
218[1]	(3R)-3-[3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		494,2	27-34 % de B
219[2]	(3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		493,35	33-47 % de B
220	(2R,4R)-4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]-2-metilpirrolidin-1-carbonitrilo		417,15	40-60 %
221	(3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		494,30	41-45 %

222	(3R)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		403,3	25-40 % de B
223[1]	(3S)-3-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		403,1	20-50 % de B
224[2]	6-[1-[1-[(3S)-1-cianopirrolidin-3-il]azetidin-3-il]-5-metil-pirazol-4-il]-4-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		493,2	33-47 %
225[3]	6-(1-(1-(6-ciano-6-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)azetidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		443,1	20-50 %
226[1]	7-[1-[1-(7-ciano-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidin-3-il]-5-metil-pirazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo		520,10	28-44 %

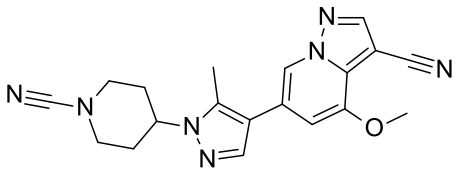
1 Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN.

2 Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A, H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B, ACN.

3 Columna: Galaksil UP C18, 8 µm; fase móvil A H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN.

Ejemplo 227

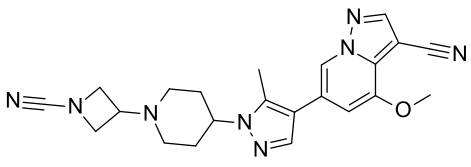
4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo

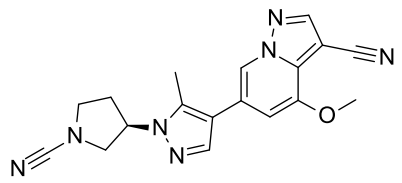
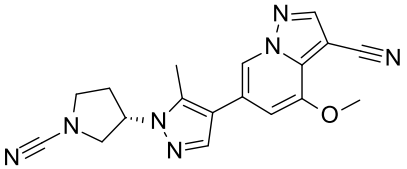
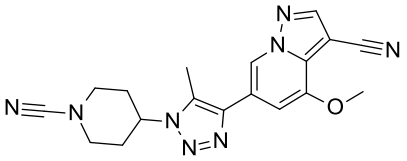


Una solución de 4-metoxi-6-(5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (60 mg, 0,18 mmol) y K_2CO_3 (74 mg, 0,53 mmol) en DMF (1 ml) se trató con BrCN (23 mg, 0,21 mmol) y se agitó durante 16 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió a Ta, se inactivó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna Kinetex EVO C18, 21,2 x 150, 5 µm; que eluye con un gradiente de 30 % a 45 % de ACN en H_2O (0,05 % de NH_3H_2O) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg, 14 %). ES/MS *m/z* 362,15 [M+H]+.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo ajustando el tiempo de reacción para permitir que se complete la reacción y ajustando el sistema de purificación según corresponda. La temperatura varió de 80 °C a 100 °C.

Tabla 66

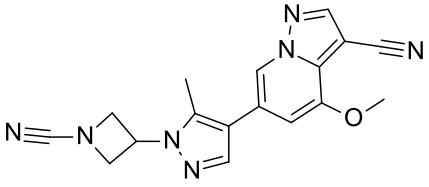
Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$	Gradiente de elución
228	3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]azetidin-1-carbonitrilo		417,2	5-45 % de B

229[1]	(3R)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carbonitrilo		348,15	50-70 %
230[1]	(3S)-3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)pirrolidin-1-carbonitrilo		348,20	40-55 %
231	4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		363,15	20-30 % de B

[1] Cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: C18; H_2O (0,1 % de FA) en ACN.

Ejemplo 232

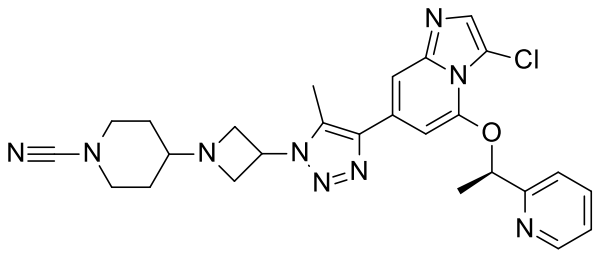
3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-carbonitrilo



Una solución de 6-[1-(azetidin-3-il)-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (80 mg, 0,26 mmol), BrCN (33 mg, 0,31 mmol) y Cs_2CO_3 (254 mg, 0,78 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla se enfría a Ta y se purifica por cromatografía flash Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; 10-50 % de ACN en H_2O to para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (20,6 mg, 23,8 %). ES/MS *m/z* 334,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 233

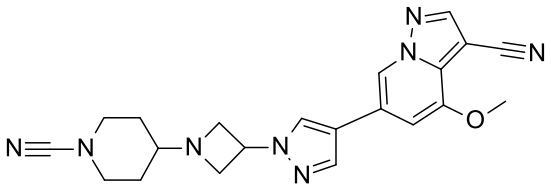
4-[3-[4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]azetidin-1-il]piperidina-1-carbonitrilo



Una mezcla de 7-[1-(azetidin-3-il)-5-metil-triazol-4-il]-3-cloro-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina TFA (100,00 mg), 4-oxopiperidina-1-carbonitrilo (90,86 mg, 0,73 mmol) y AcOH (1,47 mg, 0,02 mmol) en MeOH (5,00 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min bajo N_2. Después de enfriar a Ta, se adicionó en porciones $NaBH_3CN$ (23,00 mg, 0,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Kinetex EVO C18, 21,2 x 150, 5 µm; que se eluyó con 21 % a 47 % de ACN en H_2O (0,05 % de NH_4OH); 254/220 nm; para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16,3 mg, 12,9 %). ES/MS *m/z* 518,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 234

4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]pirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo

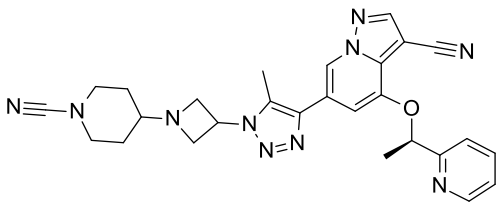
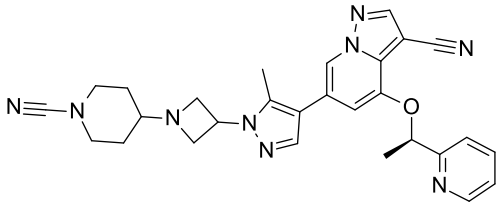
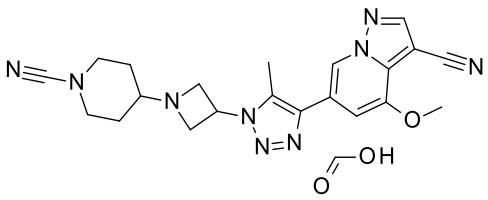
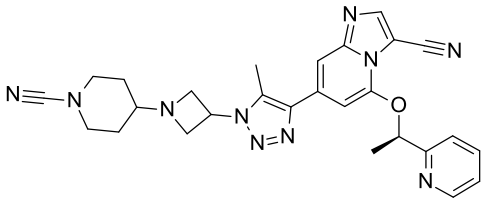
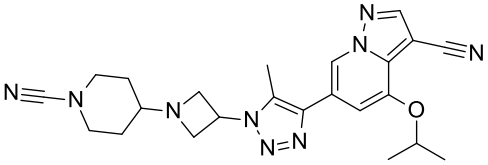


Una solución de 6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA (100,00 mg), 4-oxopiperidin-1-carbonitrilo (210,90 mg, 1,70 mmol) y AcOH (2,04 mg, 0,034 mmol) en MeOH (3,00 ml) se agitó durante 40 min a 50 °C bajo N_2. La solución se trató con $NaBH_3CN$ (42,70 mg, 0,68 mmol) a Ta y se agitó durante 1 hora a 50 °C. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 40 % a 60 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23,8 mg, 17,40 %). ES/MS *m/z* 403,25 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]pirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción y el ajuste del sistema de purificación según corresponda.

Tabla 67

Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$	Gradiente de elución

235	4-[3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		509,2	30-50 %
236	4-[3-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		508,3	40-44 %
237[1]	4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo.FA		418,15	10-22 % de B
238[2]	4-[3-(4-[3-ciano-5-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		509,05	25-40 % de B
239[3]	4-[3-(4-[3-ciano-4-isopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		446,10	32-40 % de B

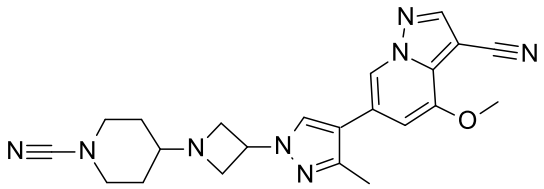
1 Columna SunFire Prep C18 OBD fase móvil A H_2O (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN.

2 Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (0,05 % de NH_3H_2O), fase móvil B: ACN.

3 XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B:ACN.

Ejemplo 240

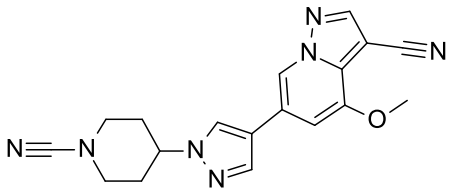
4-[3-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-3-metilpirazol-1-il)azetidin-1-il]piperidin-1-carbonitrilo



Se añadió gota a gota AcOH (1,95 mg, 0,03 mmol) y se añadió en porciones $NaBH_3CN$ (61,14 mg, 0,97 mmol) a una mezcla de 6-(1-(azetidin-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.TFA (90,00 mg, 0,32 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carbonitrilo (201,31 mg, 1,62 mmol) en MeOH (3,00 ml) a Ta bajo N_2. La mezcla se agita durante 1 hora a 50 °C. La reacción se inactiva con NH_4Cl (50 ml) y se extrae con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 40 % a 50 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40,8 mg, 30 %). ES/MS *m/z* 417,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241

4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]pirazol-1-il)piperidina-1-carbonitrilo

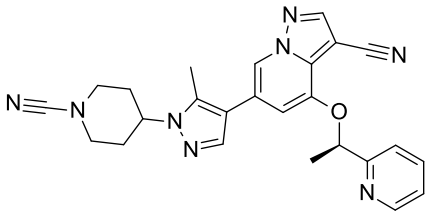
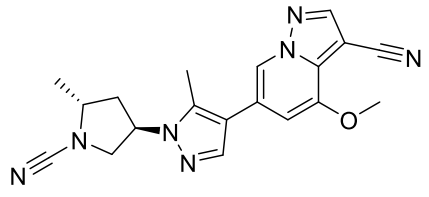


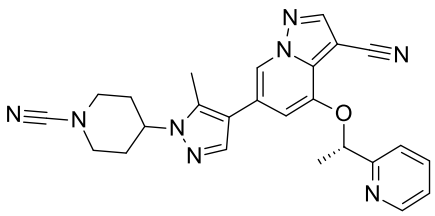
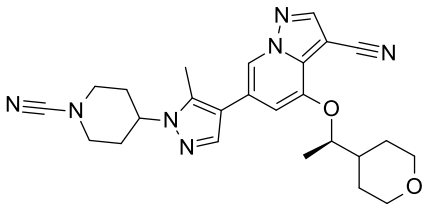
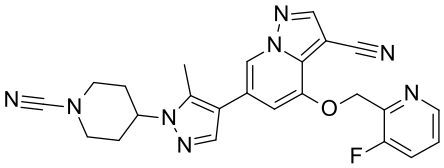
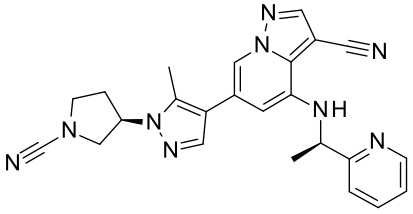
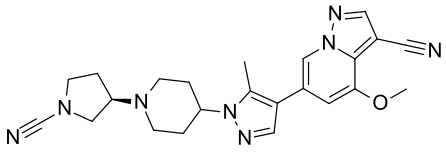
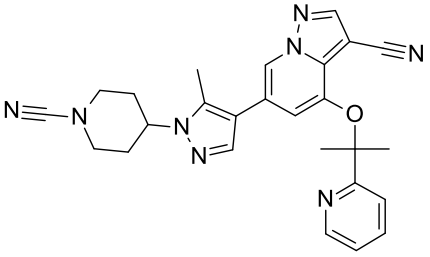
Se adicionó BrCN (42,71 mg, 0,40 mmol) en porciones a una solución agitada de 4-metoxi-6-[1-(piperidin-4-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo.HCl

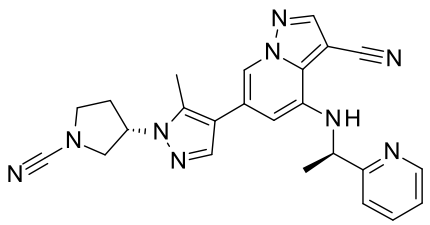
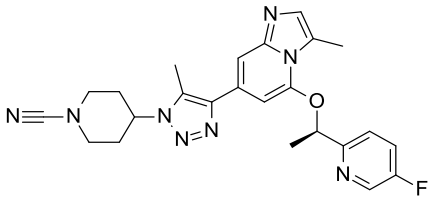
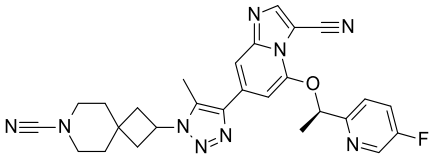
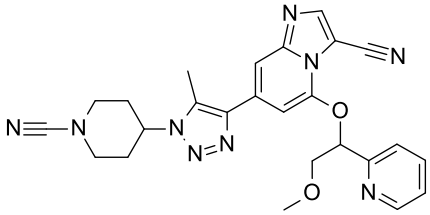
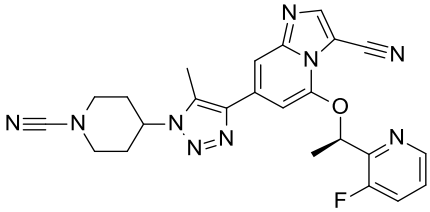
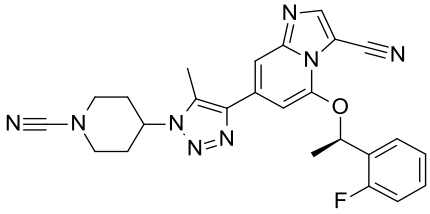
(100,00 mg, 0,31 mmol) y DIEA (400,91 mg, 3,10 mmol) en DCM (5,00 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h a Ta bajo N_2. La mezcla se inactiva con H_2O (10 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía CombiFlash inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; que eluye un gradiente de 45 % a 55 % de ACN en H_2O para dar el compuesto del título como un sólido blanco (41,7 mg, 38,7 %). ES/MS *m/z* 348,25 $[M+H]^+$.

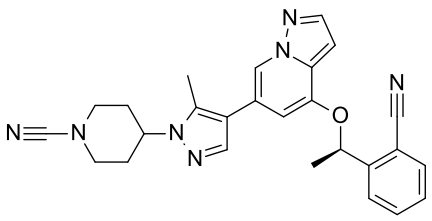
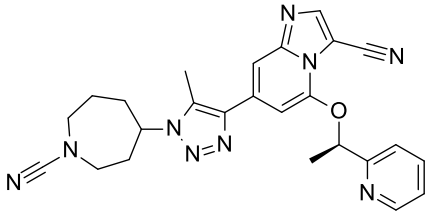
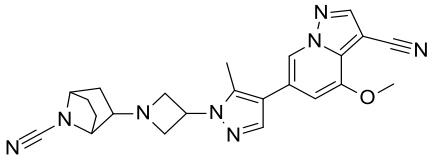
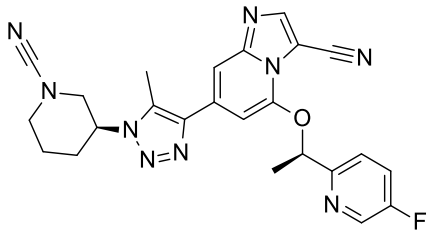
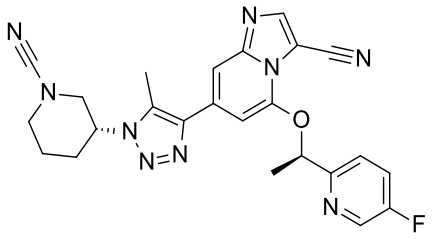
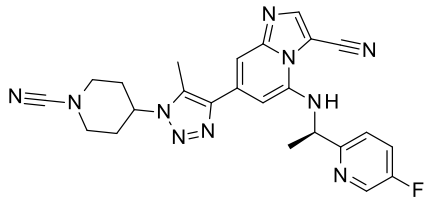
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para 4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]pirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, el ajuste del tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción y el ajuste del sistema de purificación según corresponda.

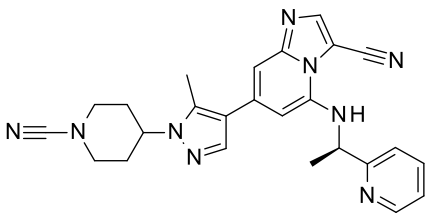
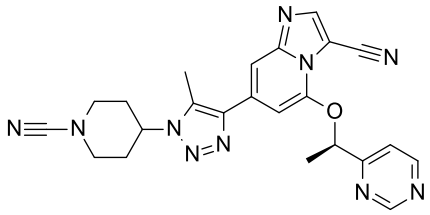
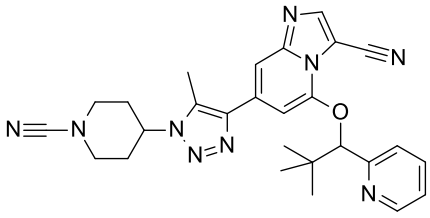
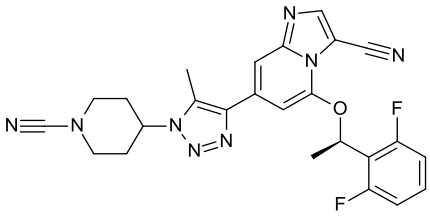
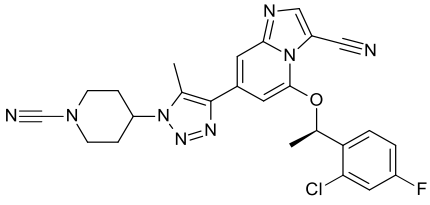
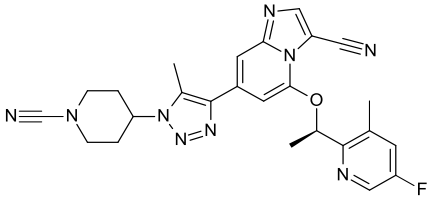
Tabla 68

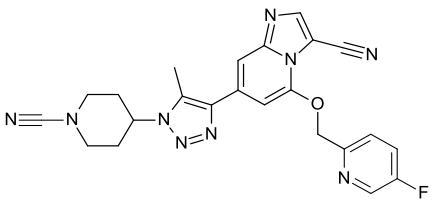
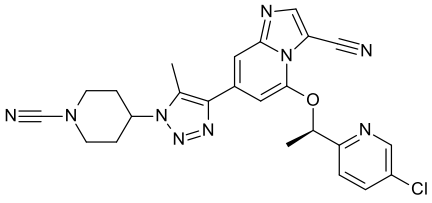
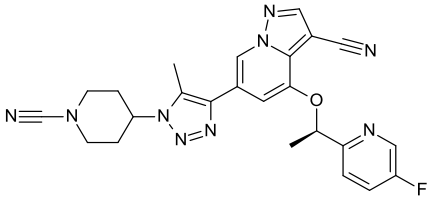
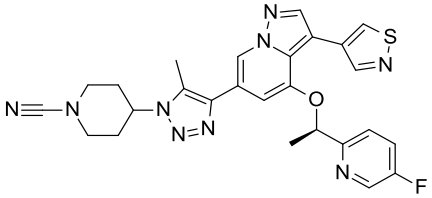
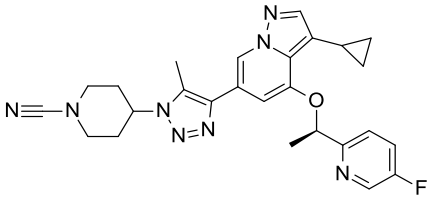
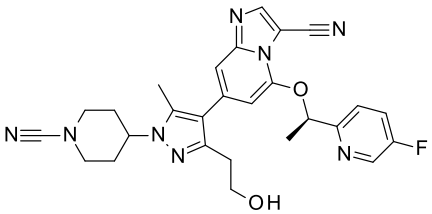
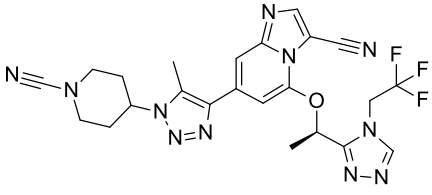
Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/M *m/z* $[M+H]^+$	Gradiente de elución
242	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		453,2	50-60 %
243	(2R,4R)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carbonitrilo		362,10	10-60 %

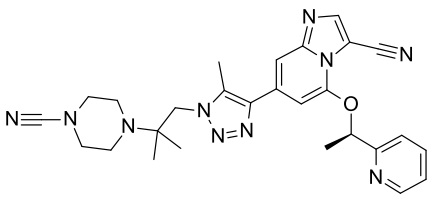
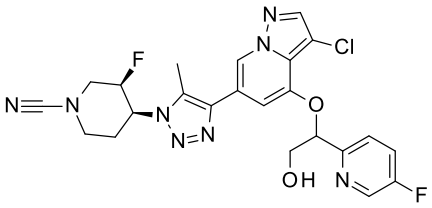
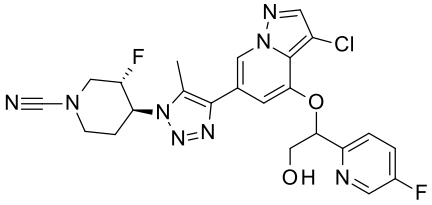
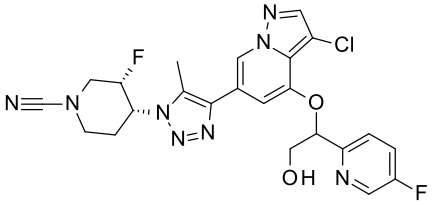
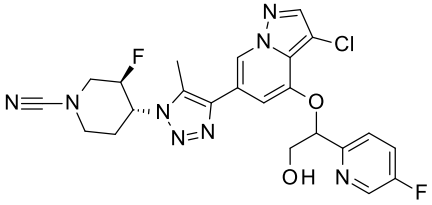
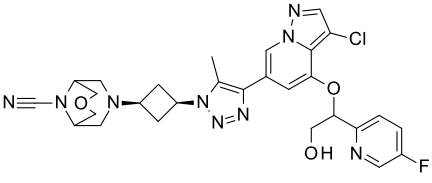
244[1]	4-(4-[3-ciano-4-[(1S)-1-(piridin-2-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-carbonitrilo		453,15	31-45 % de B
245	4-(4-[3-ciano-4-[(1R)-1-(oxan-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-ilo)piperidin-1-carbonitrilo		460,2	20-50 %
246	4-(4-[3-ciano-4-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carbonitrilo		457,25	40-43 %
247[2]	(3R)-3-[4-(3-ciano-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		438,1	30-35 %
248	(3R)-3-[4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidin-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		431,2	30-40 %
249[3]	4-[4-(3-ciano-4-[[2-(piridin-2-il)propan-2-il]oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]piperidin-1-carbonitrilo		467,2	30-48 % de B

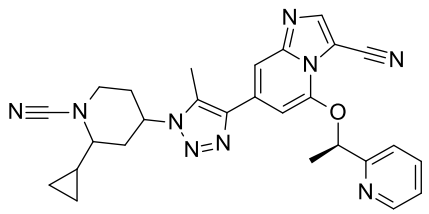
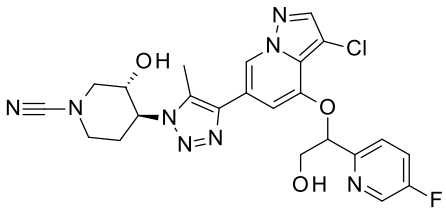
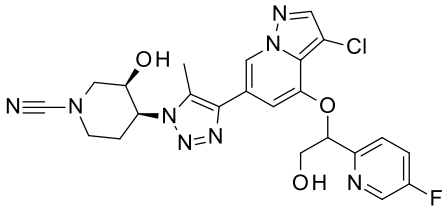
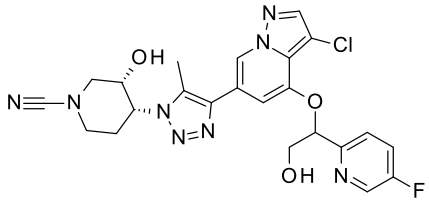
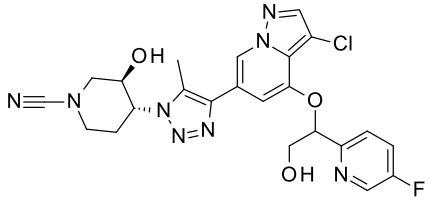
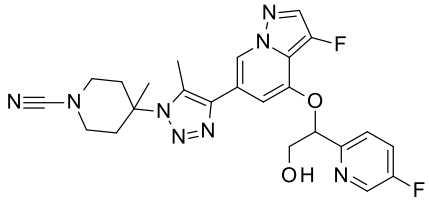
250[4]	(3S)-3-[4-(3-ciano-4-[[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]amino]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metilpirazol-1-il]pirrolidin-1-carbonitrilo		438,20	
251[5]	4-[4-[5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		461,25	
252[6]	7-[1-(7-ciano-7-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo		512,25	50-55 %
253[3]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2-metoxi-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, Isómero 1		484,05	31-50 %
254[1]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(3-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		472,1	17-45 %
255[7]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		471,1	50-68 %

256[6]	4-[4-[4-[(1R)-1-(2-cianofenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		452,15	10-50 %
257[1]	7-[1-(1-cianoazepan-4-il)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		468,1	28-40 %
258[8]	6-[1-[1-(7-ciano-7-azabiciclo[2,2.1]heptan-2-il)azetidin-3-il]-5-metil-pirazol-4-il]-4-metoxi-pirazol[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		429,20	50-70 %
259[9]	7-[1-[(3S)-1-ciano-3-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		472,35	
260[8]	7-[1-[(3R)-1-ciano-3-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		472,20	30-45 %
261[6,10]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etil]amino]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		471,2	30-38 %

262[6]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-[[(1R)-1-(2-piridil)etil]amino]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		452,30	40-60 %
263	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-pirimidin-4-iletoxi]imidazo [1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		455,20	---
264[6]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[2,2-dimetil-1-(2-piridil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, Isómero 1		496,3	30-50 %
265[11]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2,6-difluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		489,1	10-50 %
266[11]	5-[(1R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo		504,2	0-100 %
267[12]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-3-metil-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		486,2	30-50 %

268[13]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(5-fluoro-2-piridil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		458,2	
269[14]	5-[(1R)-1-(5-cloro-2-piridil)etoxi]-7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		488,15	
270[15]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		472,2	33-52 %
271	4-[4-[4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]-3-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		530,3	50-70 %
272	4-[4-[3-ciclopropil-4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi] pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo		486,8	0-100 %
273	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-3-(2-hidroxietil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		515,4	40-50 %
274[16]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]etoxi]imidazo [1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		526,1	

275[9]	7-[1-[2-(4-cianopiperazin-1-il)-2-metil-propil]-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridilo)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo		511,4	
276[17]	(3R,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		515,2	50-60 %
277	(3S,4S)-4-[4-[3-coro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		515,1	40-60 %
278	(3S,4R)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		515,2	40-50 %
279	(3R,4R)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-fluoro-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		515,20	40-60 %
280[18,19]	7-((1s,3s)-3-(4-(3-cloro-4-((S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3,3.1]nonano-9-carbonitrilo, Isómero 2		594,4	10-95 %

281[20,21]	7-[1-[(2SR,4RS)-1-ciano-2-ciclopropil-4-piperidil]-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2-piridilo)etoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo, Isómero 1		494,4	30-52 %
282[23]	(3S,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		513,1	30-45 %
283[22]	(3R,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		513,2	
284[22]	(3S,4R)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		513,1	
285[9]	(3R,4R)-4-[4-[3-cloro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		513,2	
286	4-[4-[3-fluoro-4-[1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-4-metil-piperidina-1-carbonitrilo, Isómero 2		495,2	40-50 %

1 Columna XBridge30 Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN.

2 Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna de gel de sílice C18, fase móvil A: H_2O (0,1 % de $NH_3.H_2O$), fase móvil B: ACN.

[3] Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN.

[4] TLC preparativa (PE:EtOAc 1:2)

[5] TLC preparativa (DCM:MeOH 20:1).

[6] Cromatografía ultrarrápida inversa: gel de sílice de columna C18, fase móvil A: H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN.

[7] Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeOH.

[8] Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna de gel de sílice C18, fase móvil A: H_2O (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN.

[9] TLC preparativa (EtOAc:PE 1:1).

[10] TLC preparativa (EtOAc:PE 10:1).

[11] Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna de gel de sílice C18, fase móvil A: H_2O, fase móvil B: ACN.

[12] Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna de gel de sílice C18, fase móvil A: H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN.

[13] Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna de gel de sílice C18, fase móvil A: H_2O (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN.

[14] Purificación por trituración con iPrOH (5 ml).

[15] Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, fase móvil A: H_2O (0,05 % de NH_4OH), fase móvil B: ACN.

[16] TLC preparativa (DCM:MeOH 10:1).

[17] Cromatografía ultrarrápida inversa: Columna C18 de sílice, gel que eluye con un gradiente de 50 % a 60 % de ACN en H_2O.

[18] Cromatografía inversa, columna de gel de sílice C18, que eluye con ACN en H_2O (0,1 % de FA).

[19] Después de que se combinen las fracciones de purificación de fase inversa que contienen material bruto, se ajustó el pH a ~9,0 mediante el uso de la solución sat. $NaHCO_3$ ac. saturado. Material extraído con CHCL3:IPA 3:1. La fase orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre $Na2_SO_4$, se filtró y se concentró hasta un residuo marrón. Residuo purificado por cromatografía en fase inversa, que eluye con 0 % a 100 % de MeOH en DCM.

[20] Purificado por cromatografía inversa; Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, que eluye con ACN en H_2O (0,1 % de FA).

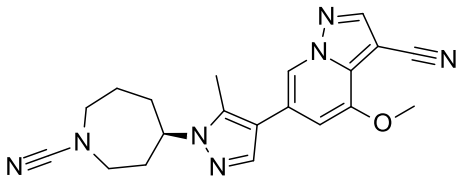
[21] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (dt, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,86 (td, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (ddd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,02 (q, 1H), 4,67–4,43 (m, 1H), 3,66 -3,51(m, 1H), 3,29–3,11(m, 1H), 2,47–2,36 (m, 4H), 2,22 –1,91(m, 4H), 1,80 (d, 3H), 1,05 –0,86(m, 1H), 0,70 –0,61(m, 1H), 0,59 –0,51(m, 1H), 0,49 – 0,42(m, 1H), 0,35 –0,22(m, 1H).

[22] Purificado por TLC preparativa (EA).

[23] Cromatografía inversa, columna de gel de sílice C18, que eluye con 30 % a 45 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

Ejemplo 287

(4R)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azepano-1-carbonitrilo

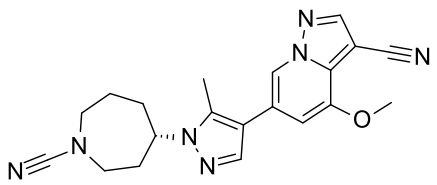
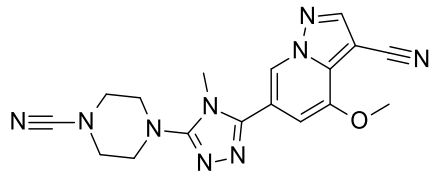
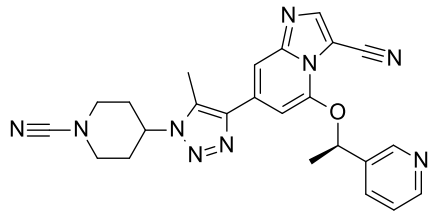
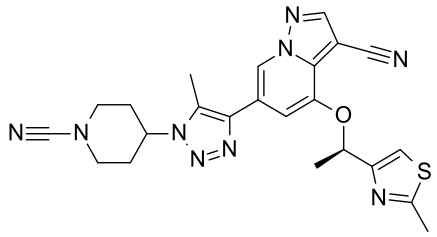
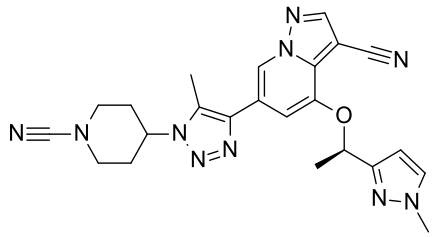
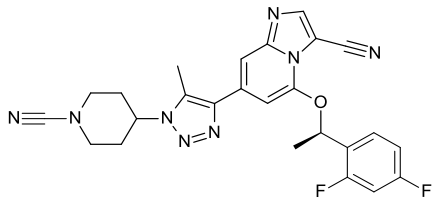


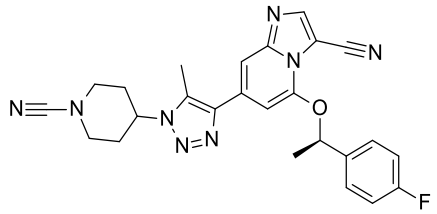
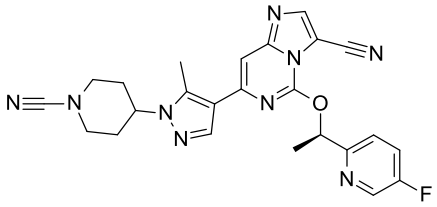
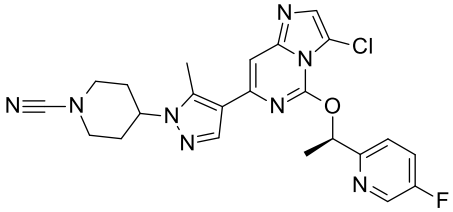
Se añadió gota a gota BrCN (22,22 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml) a una solución agitada de 6-[1-[(4R)-azepan-4-il]-5-metilpirazol-4-il]-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (70 mg, 0,20 mmol) y DIEA (260 mg, 2,0 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a Ta bajo N_2 y después se diluyó con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (ac.) (2 x 40 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Combi-flash inversa con las siguientes condiciones: Columna, C18; que eluye con un gradiente de 0 % a 100 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (25,6 mg, 38 %). ES/MS *m/z* 376,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describió para el (4R)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azepano-1-carbonitrilo mediante el uso de los reactivos apropiados, ajustando el tiempo de reacción para determinar la finalización de la reacción y ajustar el sistema de purificación según corresponda.

Tabla 69

Ej. núm.	Nombre químico	Estructura	ES/MS *m/z* $[M+H]^+$

288[1]	(4S)-4-(4-[3-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)azepano-1-carbonitrilo		376,1
289[2,3,11]	6-[5-(4-cianopiperazin-1-il)-4-metil-1,2,4-triazol-3-il]-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo		363,1
290[4]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		454,1
291[5]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(2-metiltiazol-4-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		474,1
292[5]	6-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-4-[(1R)-1-(1-metilpirazol-3-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo		457,1
293[6]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		487,2

294[7]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-triazol-4-il]-5-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo		471,2
295[8,10,9]	7-[1-(1-ciano-4-piperidil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo [1,2-c]pirimidina-3-carbonitrilo		472,2
296[8,9,3]	4-[4-[3-cloro-5-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]imidazo [1,2-c]pirimidin-7-il]5-metil-pirazol -1-il]piperidina-1-carbonitrilo		481,2

1 TLC preparativa (PE:EtOAc 1:1), la fase acuosa se inactivó con una solución de NaClO a Ta.

2 Purificado por cromatografía de fase inversa mediante elución con 10 % a 95 % de ACN en H_2O (0,1 % de FA).

3 Purificado por cromatografía de fase inversa mediante elución con 0 % a 10 % de MeOH en DCM.

4 Purificado por cromatografía de fase rápida inversa mediante elución con 10 % a 50 % de ACN en H_2O.

5 5 Purificado por cromatografía de fase inversa mediante elución con 0 % a 100 % ACN en H_2O (0,1 % de FA).

6 Purificado por cromatografía de fase inversa mediante elución con ACN en H_2O (0,1 % de FA).

7 Purificado por cromatografía de fase inversa mediante elución con 60 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3).

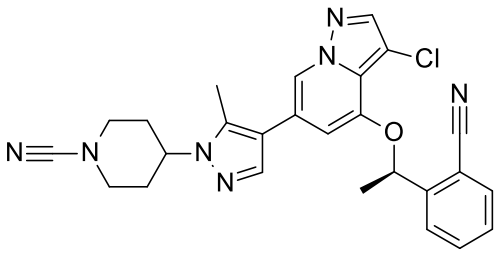
8 La reacción se diluyó con CHCl3:IPA 3:1, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se
10 concentró al vacío.

9 Purificado por cromatografía de fase inversa que eluye con 10 % a 95 % ACN en H_2O (0,1 % de FA). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y el pH se ajustó a ~9,0 con solución ac. de $NaHCO_3$. Mezcla extraída con CHCl3:IPA 3:1. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $Na2_SO_4$, se filtró y se concentró al vacío.

15 10 Purificado por cromatografía de fase inversa que eluye con 10 % a 100 % de ACN en H2O.

Ejemplo 297

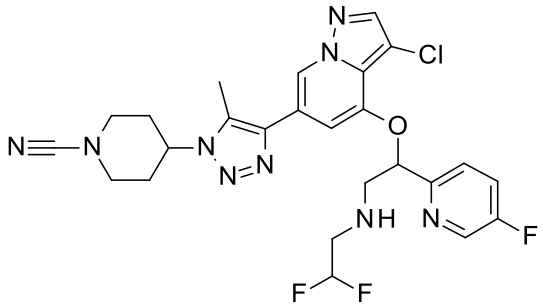
4-[4-[3-cloro-4-[(1R)-1-(2-cianofenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-ilo]piperidina-1-carbonitrilo



Una solución de 4-(4-[4-[(1R)-1-(2-cianofenil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metilpirazol-1-il)piperidina-1-carbonitrilo (73 mg, 0,162 mmol) y 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (16 mg, 0,081 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante 1 h a Ta en N_2. La reacción se inactiva con $NaHCO_3$ ac. saturado. La mezcla se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y luego se concentraron al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida inversa. Columna, C18; fase móvil, que eluye con 10 % a 70 % de ACN en H_2O (0,1 % de NH_4HCO_3), 254 nm para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 76,37 %) como un sólido blanco (60 mg, 76 %). ES/EM m/z 486,0 [M+H]+.

Ejemplo 298

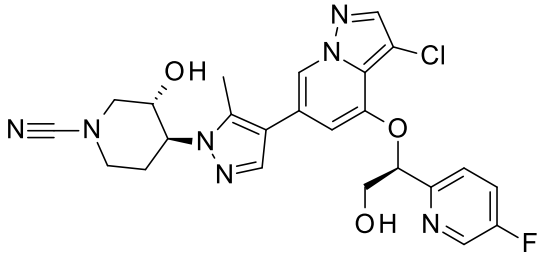
4-[4-[3-cloro-4-[2-(2,2-difluoroetilamino)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo, isómero 2

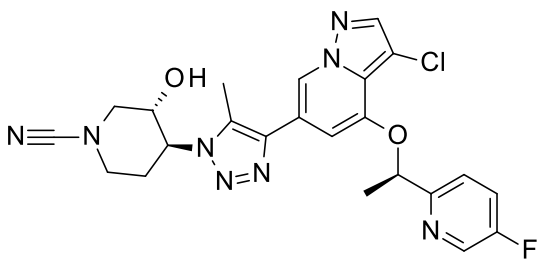
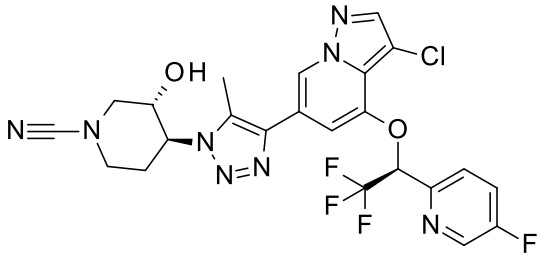
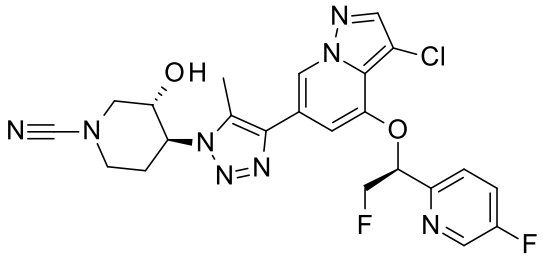
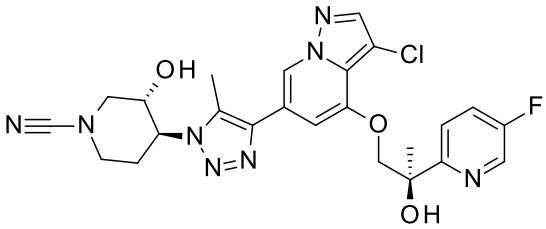
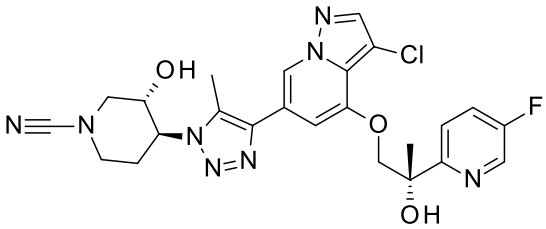


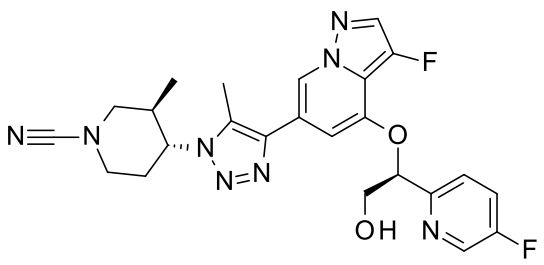
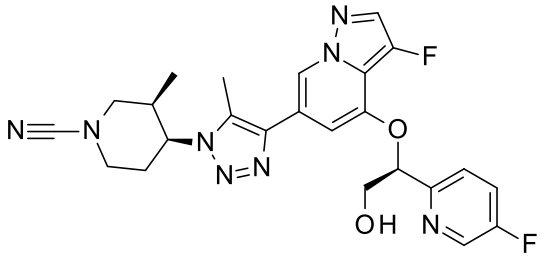
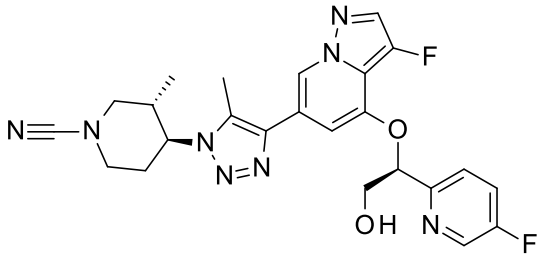
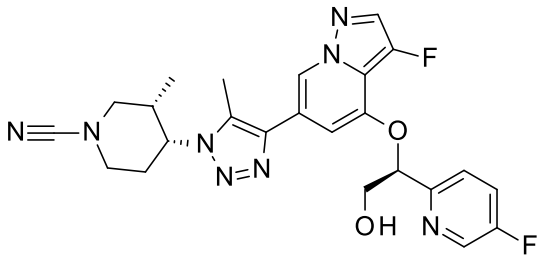
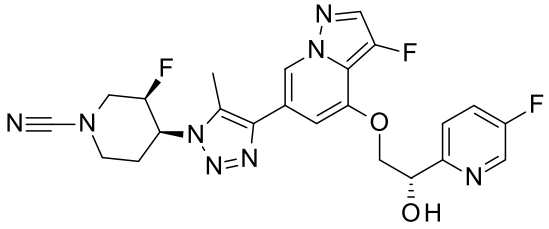
A una solución de 4-(4-(3-cloro-4-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina-1-carbonitrilo (150 mg, 0,302 mmol) y DIPEA (117 mg, 0,906 mmol) en DCM (1,5 ml) a -78 °C se le adicionó Tf_2O (111 mg, 0,392 mmol). A continuación, el baño de refrigeración se cambió a un baño de salmuera/hielo y la reacción se agitó durante 1 hora a -20 °C. A continuación, se adicionó lentamente a la reacción una solución de 2,2-difluoroetan-1-amina (24,5 mg, 0,302 mmol) en DCM (0,5 ml) y se dejó que el baño de refrigeración expirara durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (10 ml), salmuera (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa, que eluye con un gradiente de 0 % a 100 % de ACN en H_2O para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 65 %). ES/EM m/z 560,4 [M+H]+.

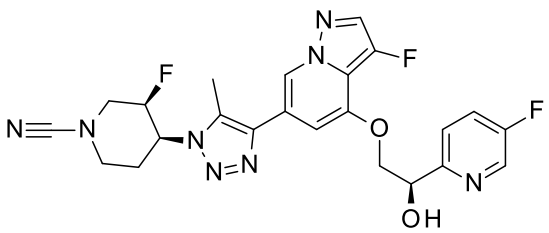
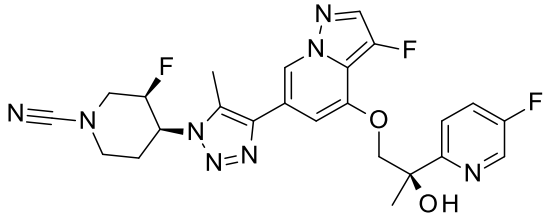
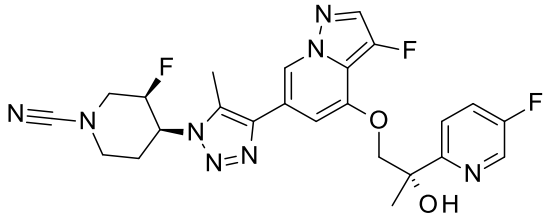
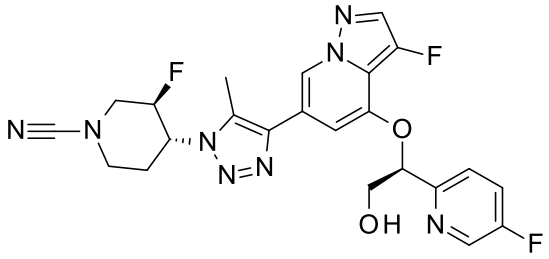
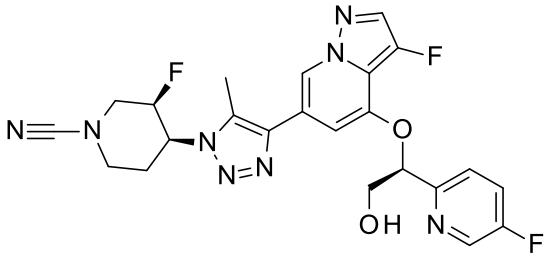
Los siguientes compuestos pueden prepararse esencialmente como se describe en los métodos anteriores.

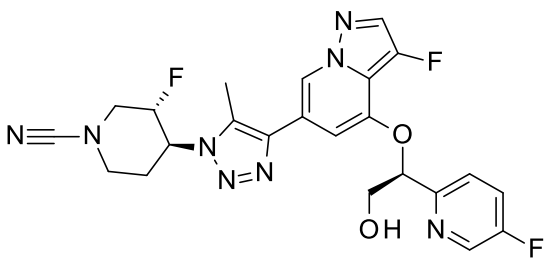
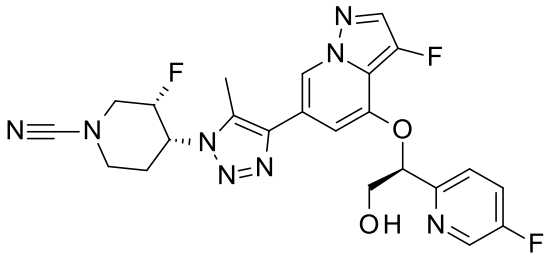
Tabla 70

Ej. núm.	Nombre químico	Estructura
299	(3S,4S)-4-[4-[3-Cloro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-pirazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo	

300	(3S,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[(1R)-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo	
301	(3S,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo	
302	(3S,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[(1S)-2-fluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo	
303	(3S,4S)-4-[4-[3-cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo	
304	(3S,4S)-4-[4-[3cloro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-hidroxi-piperidina-1-carbonitrilo	

305	(3R,4R)-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo	
306	(3R,4S)-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo	
307	(3S,4S)-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo	
308	(3S,4R)-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-triazol-1-il]-3-metil-piperidina-1-carbonitrilo	
309	(3R,4S)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[(2S)-2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	

310	(3R,4S)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[(2R)-2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	
311	(3R,4S)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	
312	(3R,4S)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[2-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-propoxi]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	
313	(3R,4R)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	
314	(3R,4S)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	

315	(3S,4S)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	
316	(3S,4R)-3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-[(1S)-1-(5-fluoro-2-piridil)-2-hidroxi-etoxi]pirazol[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-triazol-1-il]piperidina-1-carbonitrilo	

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos demuestran que los compuestos proporcionados en la presente descripción son inhibidores de FGFR3. Los siguientes ensayos demuestran que determinados compuestos proporcionados en la presente descripción se dirigen selectivamente a FGFR3.

Ensayo enzimático de FGFR3 y FGFR1

La proteína FGFR3 se adquirió de Reaction Biology (Núm. Cat. 1068), y la proteína FGFR1 se adquirió de ThermoFisher Scientific (Núm. Cat. PV4105). La actividad enzimática se monitoreó mediante el uso del kit de ensayo KinEASE™-TK (CisBio, Núm. Cat. 62TK0PEC) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Todos los ensayos se realizaron en el KmATP respectivo para cada quinasa en tampón de

quinasa KinEASE™. Las reacciones se llevaron a cabo en una placa blanca, de poliestireno de 384 pocillos de pequeño volumen (Greiner, Núm. Cat. 784075-25).

Se realizó una incubación con proteína FGFR3 o proteína FGFR1, sustrato TK-biotina 125,0 nM (CisBio), estreptavidina-XL665 7,81 nM (CisBio), 0,25 x anti-TK fosforilada-biotina-criptato (CisBio). Las concentraciones finales de enzima fueron 0,25 nM en reacciones de 10 ul. La titulación de los compuestos se realizó de manera semilogarítmica en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 % a partir de 1 uM. Antes del inicio de la reacción por el trifosfato de adenosina (ATP), la proteína FGFR1 y los compuestos se preincubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente, y la proteína FGFR3 y los compuestos se preincubaron en hielo durante 15 minutos. Las reacciones prosiguieron durante 30 min a 30 °C. Las placas se inactivaron mediante la adición de la mezcla de anticuerpo anti-TK criptato/estreptavidina-XL665. Después de 1 hora en la solución de parada, las placas se leyeron en el lector de placas Envision ((Perkin Elmer) (Filtro Exc. 320 nm y Em1 665 nm/ Em2 615 nm)).

Las relaciones se convirtieron a un por ciento de control (POC) mediante el uso de un factor de emisión radiométrico. Se determinó el POC cien sin usar compuesto de prueba, y el POC 0 se determinó en presencia de 1 uM de un inhibidor de control apropiado. Se ajustó una curva logística de 4 parámetros a los valores de POC en función de la concentración del compuesto, y el valor IC_{50} fue el punto donde la curva de mejor ajuste cruzó el POC 50.

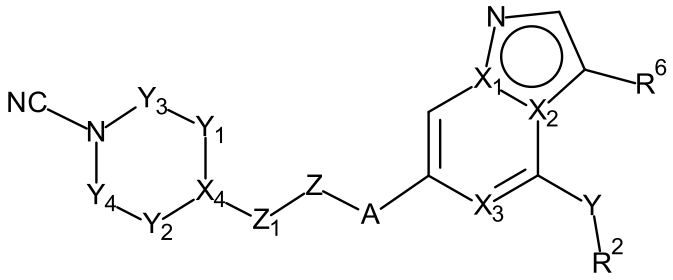
En los ensayos anteriores, los compuestos de los Ejemplos 1-160, 165-275, 280, 281 y 287-298 mostraron valores de IC_{50} menores a 350 nM para FGFR3.

En los ensayos anteriores, los compuestos de los Ejemplos 13, 21, 22, 24, 26, 41, 43, 45, 47, 48, 49, 51, 53, 61, 63, 68, 75, 77, 79, 94, 99, 142, 152, 154, 155, 156, 157, 169, 170, 171, 173, 179, 183, 189, 195, 201, 208, 209, 212, 215, 222, 225, 226, 228, 233, 245, 257, 264, 274, 280, 281, 291, 292 y 297 mostraron valores de IC_{50} menores de 100 nM para FGFR3 y son al menos 3 veces más selectivos para FGFR3 que para FGFR1.

En los ensayos anteriores, los compuestos de los Ejemplos 21, 22, 24, 26, 41, 43, 45, 47, 48, 49, 51, 53, 61, 63, 68, 79, 94, 99, 152, 154, 155, 156, 157, 169, 170, 171, 173, 179, 183, 189, 195, 201, 208, 209, 212, 215, 222, 226, 228, 245, 257, 280, 281, 291, 292 y 297 e mostraron valores de IC_{50} menores de 50 nM para FGFR3 y son al menos 10 veces más selectivos para FGFR3 que para FGFR1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde

A es pirazol, triazol, tiadiazol u oxadiazol, sustituido con R^1 y R^{1A};

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^{1A} es hidrógeno, halo, CN o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH y OCH_3;

X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de N y C, en donde cuando uno de X_1 o X_2 es N, el otro es C;

X_3 es N o CH;

X_4 es N o C-R^9;

Y es NH, O, S o un enlace;

Y_1 es un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7, CHR^7-CH_2, CF_2, CH_2-CF_2 o CF_2-CH_2;

Y_2 es un enlace, CHR^3, CH_2-CHR^3, CHR^3-CH_2, CF_2, CH_2-CF_2 o CF_2-CH_2;

Y_3 es CR^4R^5 o CF_2;

Y_4 es CR^3R^4 o CF_2;

Z es un enlace, CHR^{9A}, CR^4R^{4A}, CR^4R^{4A}-CH_2, CH_2-CR^4R^{4A}, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo(1.1.1)pentano, biciclo(2.1.1)hexano, azetidina, pirrolidina o piperidina;

Z_1 es un enlace cuando Z es un enlace, CR^4R^{4A}, CR^4R^{4A}-CH_2, CH_2-CR^4R^{4A}, ciclobutilo, ciclopentil, ciclohexilo, biciclo(1.1.1)pentano, biciclo(2.1.1)hexano, azetidina, pirrolidina o piperidina, o Z_1 es CH_2 o CH_2-CH_2 cuando Z es CHR^{9A};

Z_2 es C(O), SO_2 o -NR^4C(O);

Z_3 es C(O), SO_2 o -NR^4C(O);

R^2 es alquilo C_1-C_5 o R^8, en donde el alquilo C_1-C_5 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN;

R^3 es hidrógeno, F, OH, OCH_3, alquilo C_1-C_3, ciclopropilo, o un R^3 está fusionado con R^5 o R^7 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^{4A} es hidrógeno, halo, OH o alquilo C_1-C_3;

R^5 es hidrógeno, F, OH, OCH_3, alquilo C_1-C_3, ciclopropilo, o está fusionado con un R^3 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2;

R^6 es hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5, CN, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros de miembros, arilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, metilo, halometilo, OH u OCH_3 y en donde el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH y OCH_3;

R^7 es hidrógeno, F, OH, OCH_3, alquilo C_1-C_3 o está fusionado con un R^3 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2;

R^8 es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A};

R^{8A} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, o está fusionado con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^{10} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A};

R_{11} es alquilo C_1-C_4, NH_2, NHalquilo C_1-C_3, NHcicloalquilo C_3-C_5 o N(alquilo C_1-C_3)$_2$, en donde el alquilo C_1-C_4, el alquilo C_1-C_3 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN;

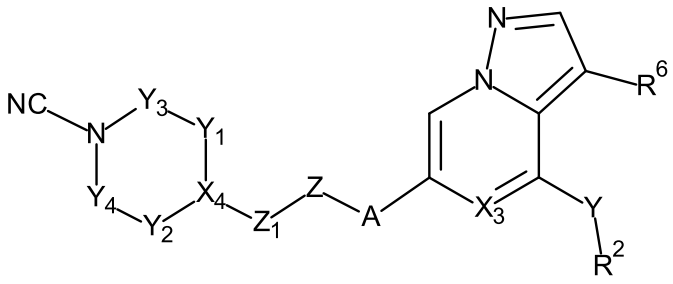
R^{12} es alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, NH_2, NHalquilo C_1-C_3, NHcicloalquilo C_3-C_5 o N(alquilo C_1-C_3)$_2$, en donde el alquilo C_1-C_4, el alquilo C_1-C_3 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN; y

R^8, R^{10} y R^{8A} se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5 y -Z_3-R^{12}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X_1 es C y X_2 es N; o X_1 es N, y X_2 es C.

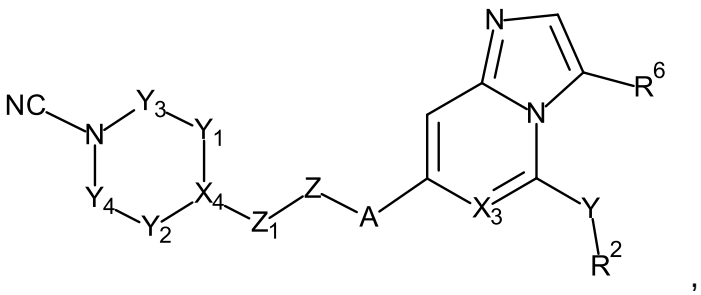
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X_3 es CH, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^{1A} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, y OCH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^{1A} es hidrógeno o CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^{1A} es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^9 es hidrógeno o se fusiona con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^6 es CN, F, Cl, CH_3, CF_3 o ciclopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^6 es CN, F o Cl, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde A es pirazol o triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

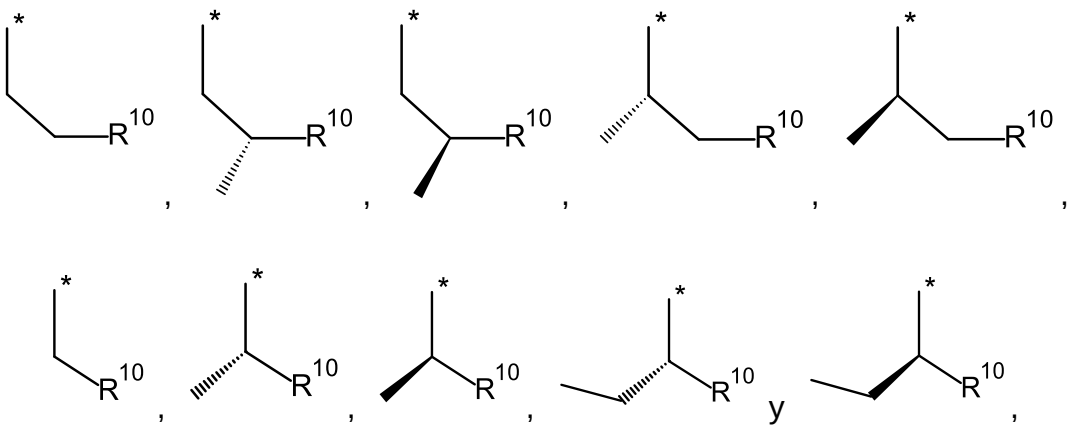
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde A es triazol, sustituido con R^1 y R^{1A}, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde Z es un enlace, ciclobutilo, biciclo(1.1.1)pentano, biciclo(2.1.1)hexano, azetidina o piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde Z es un enlace, ciclobutilo, azetidina o piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

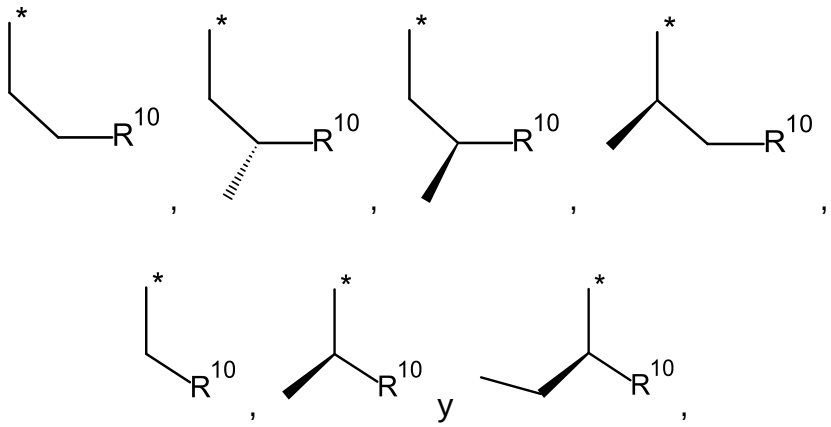
16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 se selecciona de:



opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^2 se selecciona de:



opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, oxo, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5, -Z_2-R^{11} y R^{10}, en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, en donde * indica el punto de conexión a Y, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-18, en donde R^2 se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, CN, oxo, -OCH_3 y -Ocicloalquilo C_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde R^{10} es un heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado con R^{8A}, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde R^{10} es heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado con R^{8A}, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde R^{10} y R^{8A} se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, -Oalquilo C_1-C_4, -Ocicloalquilo C_3-C_5 y -Z_3-R^{12} en donde el alquilo C_1-C_4 y el cicloalquilo C_3-C_5 se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados

de halo, OH, OCH_3, metilamina, N,N-dimetilamina y CN, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde R^{10} y R^{8A} se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $-OCH_3$, $-C(O)NH_2$ y $-S(O)_2CH_3$, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde Y_1 es un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7 o CHR^7-CH_2, en donde R^7 se selecciona de hidrógeno, F, OH y CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

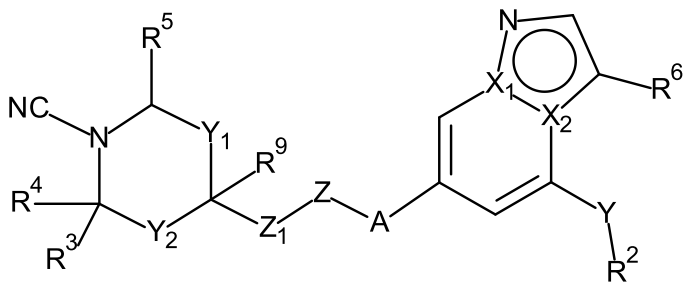
25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde Y_2 es un enlace, CHR^3, CH_2-CHR^3 o CHR^3-CH_2, en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, F, OH y CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde Y_3 es CR^4R^5 o CF_2 en donde R^4 es hidrógeno o CH_3 y R^5 es hidrógeno, F, OH o CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde Y_3 es CR^4R^5 en donde R^4 es hidrógeno y R^5 se fusiona con un R^3 para formar CH_2, CH_2-CH_2 o CH_2OCH_2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde Y_4 es CR^3R^4 o CF_2 en donde R^4 es hidrógeno o CH_3 y R^3 es hidrógeno, F, OH o CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula:



en donde

A es pirazol, triazol, tiadiazol u oxadiazol, opcionalmente sustituido con R^1;

R^1 es alquilo C_1-C_3;

X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de N y C, en donde cuando uno de X_1 o X_2 es N, el otro es C;

Y es NH, O, o un enlace;

Y_1 es un enlace, CHR^7, CH_2-CHR^7 o CHR^7-CH_2;

Y_2 es un enlace, CH_2, CF_2, CHR^3, CH_2-CHR^3 o CHR^3-CH_2;

Z es un enlace, CHR^{9A}, azetidina, pirrolidina o piperidina;

Z_1 es un enlace cuando Z es un enlace, azetidina, pirrolidina o piperidina, o Z_1 es CH_2 o CH_2-CH_2 cuando Z es CHR^{9A};

R^2 es alquilo C_1-C_5 o R^8, en donde el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, metoxi, halometilo y R^{10};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, o un R^3 está fusionado con R^5 o R^7 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^5 es hidrógeno, o está fusionado con un R^3 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^6 es hidrógeno, CH_3, CN, Cl o F;

R^7 es hidrógeno, o se fusiona con un R^3 para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

R^8 es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A};

R^{8A} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^9 es hidrógeno o está fusionado con R^{9A} para formar CH_2 o CH_2-CH_2;

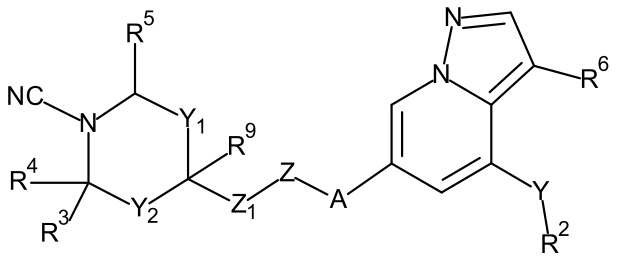
R^{10} es cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado o sustituido con R^{8A}; y

R^8, R^{10} y R^{8A} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, metilo, halometilo, metoxi, etilo, etoxi, metilamina, $S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, N,N-dimetilamina y C(O)N,N-dimetilamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde X_1 es C, y X_2 es N; o X_1 es N, y X_2 es C.

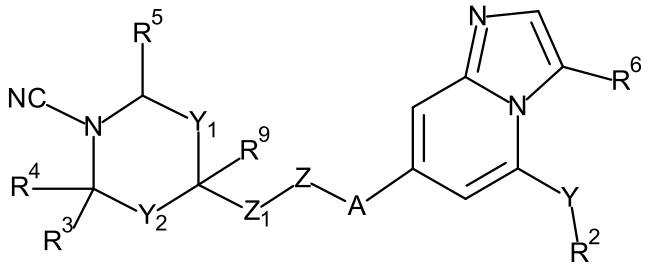
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 de la fórmula:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 de la fórmula:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en donde A es pirazol o triazol, opcionalmente sustituido con R^1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en donde A es triazol, opcionalmente sustituido con R^1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

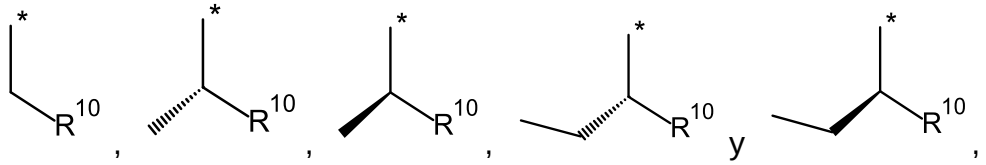
35. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde R^1 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

36. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde Y es NH u O, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en donde Y es O, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

38. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-37, en donde R^2 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de OH, metoxi, halometilo y R^{10}, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R^2 se selecciona de:



opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CF_3 y metoxi, en donde * indica el punto de conexión a Y, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

40. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-39, en donde R^{10} es heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente fusionado con R^{8A}, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde R^{10} es heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde R^{10} es heteroarilo de 5-6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

43. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde R^6 es CN o Cl, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 43, en donde R^6 es CN, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 43, en donde R^6 es Cl, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

46. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde Z es un enlace, azetidina o piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

47. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde Z_1 es un enlace, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

48. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde Z es CHR^{9A}, Z_1 es CH_2 y R^9 se fusiona con R^{9A} para formar CH_2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

49. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-48, en donde R^3 y R^4 son hidrógeno o CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

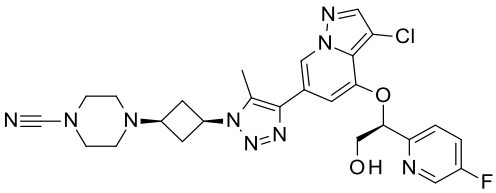
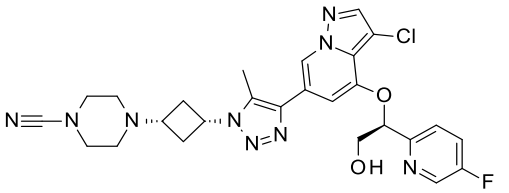
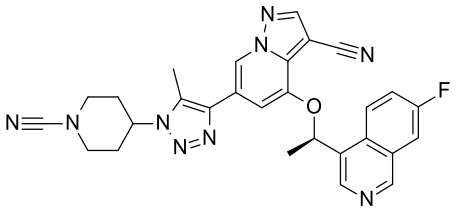
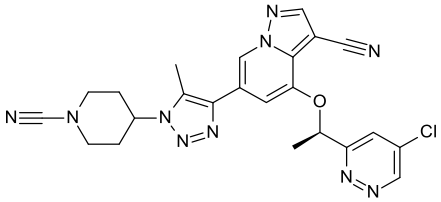
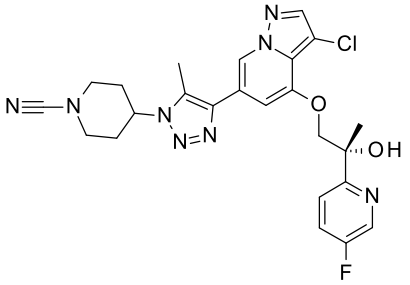
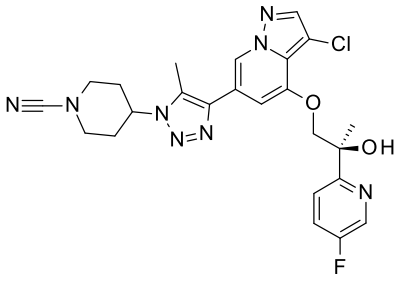
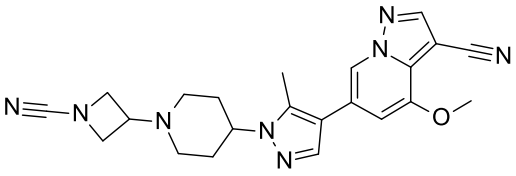
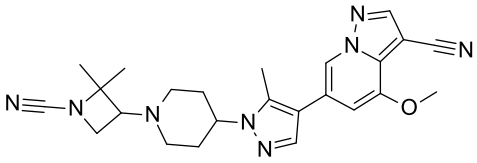
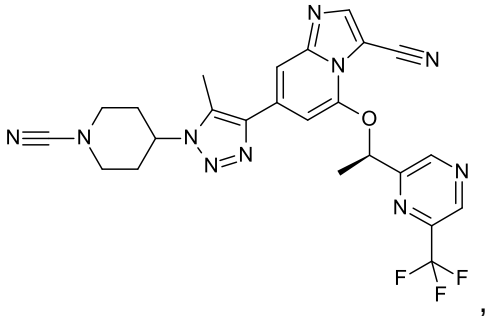
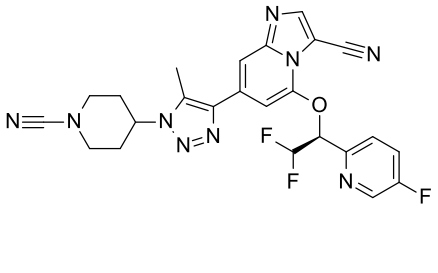
50. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-49, en donde R^5 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

51. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-49, en donde R^5 se fusiona con un R^3 para formar CH_2-CH_2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

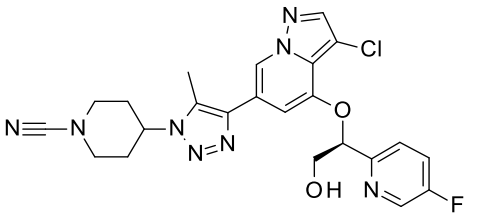
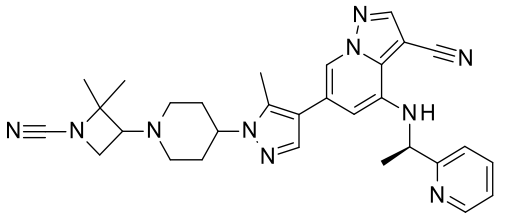
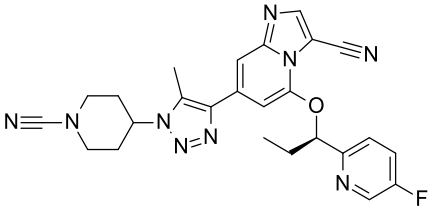
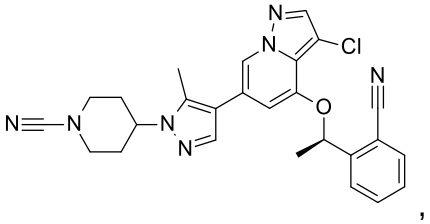
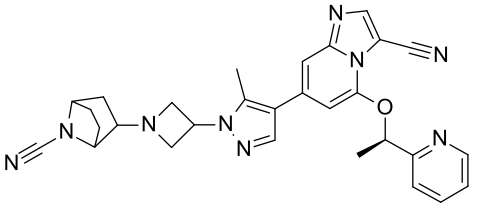
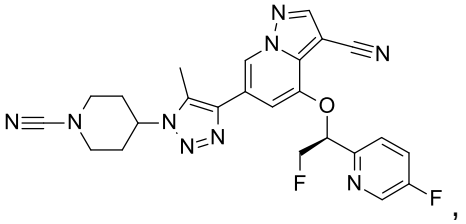
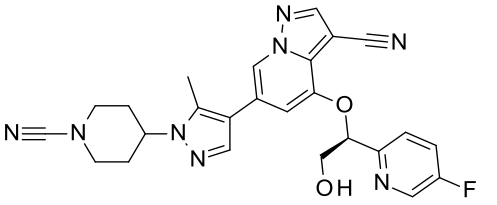
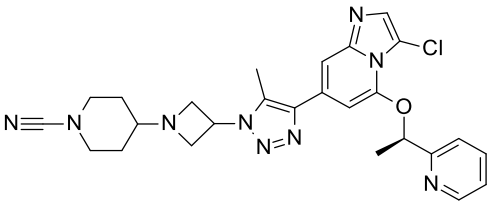
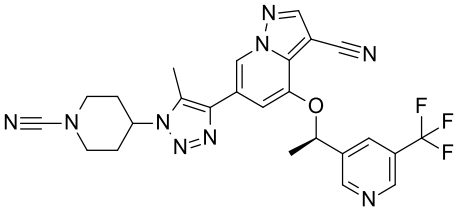
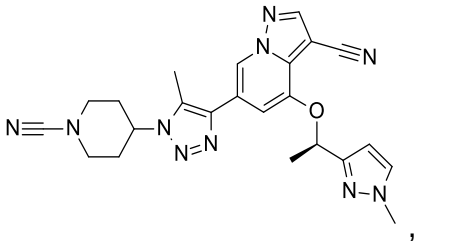
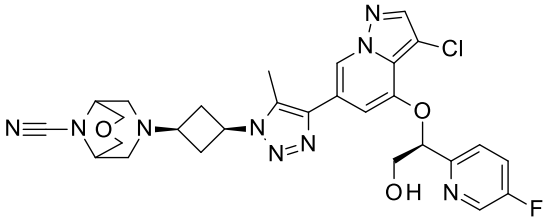
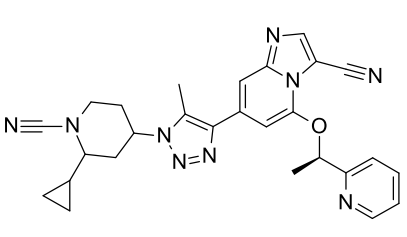
52. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-51, en donde Y_1 es un enlace o CH_2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

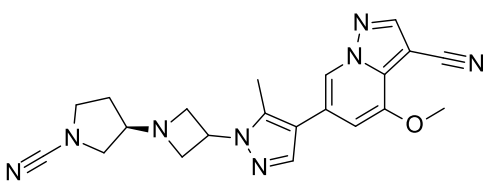
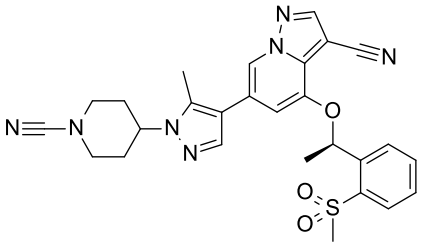
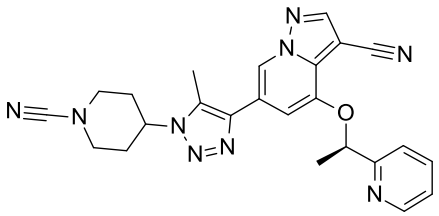
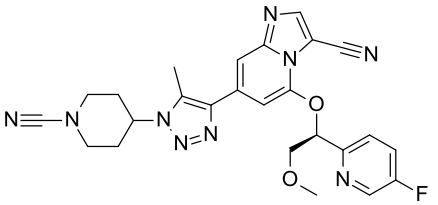
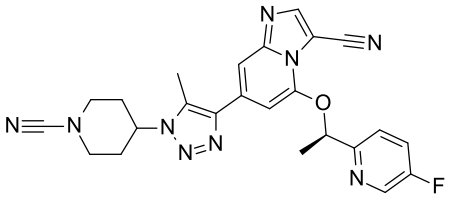
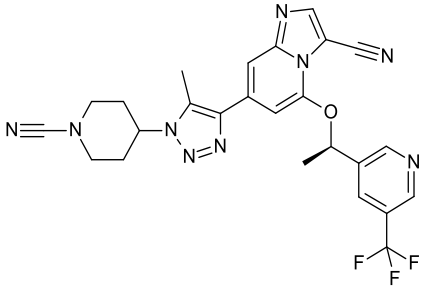
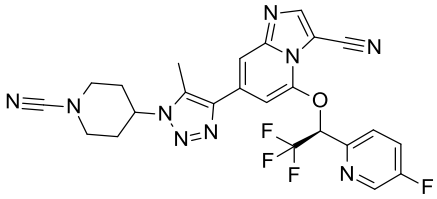
53. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-52, en donde Y_2 es un enlace o CH_2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

55. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-52, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

56. Un método para tratar la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

57. El método de la reivindicación 56 en donde el tratamiento es del cáncer y el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama lobular invasivo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer urotelial, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo, cáncer del tracto superior, cáncer urotelial del tracto superior, cáncer de uretra, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, cáncer de hígado, melanoma, melanoma cutáneo, cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer de pelvis renal, glioblastoma, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, y cáncer de testículo.

58. El método de la reivindicación 57 en donde el tratamiento es del cáncer y el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama lobular invasivo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de

células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer urotelial, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo, cáncer del tracto superior, cáncer urotelial del tracto superior, y glioblastoma.

59. El método de la reivindicación 58, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo y cáncer de vejiga invasivo del músculo.

60. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 56-59, en donde el cáncer es un cáncer asociado con FGFR3.

61. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, para usar en la terapia.

62. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, para usar en el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer.

63. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama lobular invasivo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer urotelial, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga

invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo, cáncer del tracto superior, cáncer urotelial del tracto superior, cáncer de uretra, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, cáncer de hígado, melanoma, melanoma cutáneo, cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer de pelvis renal, glioblastoma, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario y cáncer de testículo.

64. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama lobular invasivo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer urotelial, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo, cáncer de vejiga invasivo del músculo, cáncer del tracto superior, cáncer urotelial del tracto superior, y glioblastoma.

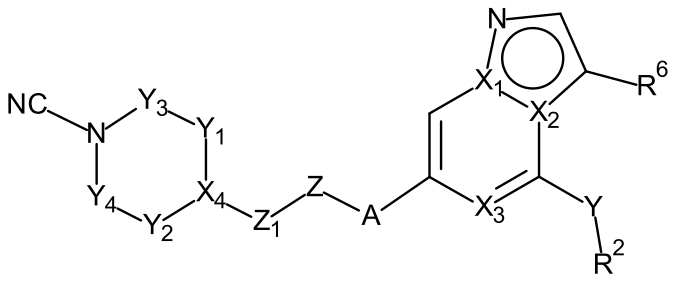
65. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urotelial, cáncer de vejiga invasivo fuera del músculo y cáncer de vejiga invasivo del músculo.

66. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento del cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 61-65, en donde el cáncer es cáncer asociado con FGFR3.

67. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis, la fibrosis pulmonar, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer.

RESUMEN

La presente invención proporciona los compuestos de la fórmula:



,

para usar en el tratamiento de la esclerosis sistémica, la fibrosis (p. ej., fibrosis pulmonar), la acondroplasia, la displasia tanatofórica (p. ej., tipo I), la acondroplasia grave con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer.