

**DERIVADOS DE 4-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDIN-2-IL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-
IMIDAZO[4,5-C]PIRIDINA COMO ESTABILIZADORES DE LA PROTEÍNA PAH MUTANTE
PARA EL TRATAMIENTO DE LA FENILCETONURIA**

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos núm.63/535,435, presentada el 30 de agosto de 2023, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia.

CAMPO TÉCNICO

- 10 Esta solicitud se refiere a compuestos que estabilizan mutaciones de fenilalanina hidroxilasa (PAH), composiciones farmacéuticas que comprenden esos compuestos y métodos para usar esos compuestos para tratar la fenilcetonuria.

ANTECEDENTES

- 15 La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno recesivo autosómico que afecta aproximadamente a 1:10,000 personas en todo el mundo (aprox. 1:25,000 en EE. UU.). El número de pacientes varía en todo el mundo dependiendo de la región. La PKU surge en pacientes que tienen mutaciones en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) responsable de convertir la fenilalanina en tirosina. La PAH es una enzima tetramérica expresada en el hígado que requiere un cofactor de actividad de BH4. La reducción o pérdida de la actividad de PAH provoca la acumulación tóxica de fenilalanina (Phe) en la sangre y el cerebro. Los
- 20 altos niveles de Phe dañan la materia blanca cerebral e interfieren en la producción de neurotransmisores. Si no se trata, niveles altos de Phe pueden provocar retraso mental y disminución del CI en niños y problemas neurocognitivos y psiquiátricos en adultos, como funciones ejecutivas (por ejemplo, dificultad con la atención, memoria, pensamiento flexible, y gestión de organización/tiempo), problemas psicológicos (por ejemplo, depresión,

ansiedad, y cambios de estado de ánimo), problemas psiquiátricos y/o conductuales (por ejemplo, trastorno de hiperactividad de la atención, autolesión, esquizofrenia, agorafobia y agitación) y anomalías neurológicas (por ejemplo, espasticidad, temblores, perturbaciones de la marcha, y convulsiones).

- 5 La PKU se caracteriza por concentración elevada de Phe en sangre o hiperfenilalaninemia (HPA). Las concentraciones normales de Phe en sangre varían de 50 a 110 μM . Los fenotipos de la PKU pueden variar desde hiperfenilalaninemia leve (HPA) hasta fenotipos más graves que dan como resultado concentraciones de Phe en sangre no tratadas que exceden los 1200 μM . Las directrices médicas estadounidenses recomiendan actualmente
- 10 mantener la concentración de Phe en sangre en el rango de 120 a 360 μM tanto en adultos como en niños menores de 12 años. Las directrices médicas europeas recomiendan actualmente mantener la concentración de Phe en sangre por debajo de 360 μM en niños menores de 12 años y en mujeres embarazadas y por debajo de 600 μM en pacientes no embarazadas mayores de 12 años.
- 15 Un estándar de atención para tratar la PKU es una dieta con restricción de Phe que limita gravemente la ingesta de proteína natural, suplementada con alimentos médicos para proporcionar equivalentes proteicos y prevenir deficiencias nutricionales. Tales dietas son dietas muy estrictas y difíciles de cumplir. Actualmente, dos medicamentos están aprobados para tratar la PKU, cada uno de los cuales tiene sus propios desafíos. Kuvan (salpropterina
- 20 diclorhidrato) es un cofactor sintético BH4 aprobado en 2007 para su uso en niños y adultos. Kuvan no es eficaz para todos los pacientes con FCU y las directrices actuales sugieren pruebas de respuesta en pacientes a menos que se sepa que el paciente tiene dos mutaciones nulas. La pegvaliasa es un tratamiento de sustitución enzimática aprobado en 2018 para adultos con una concentración de Phe en sangre superior a 600 μM , a pesar del

tratamiento previo con opciones de tratamiento disponibles. La pegvaliasa típicamente implica la inyección de una forma pegilada purificada de fenilalanina amoníaco liasa que reduce la Phe al convertirla en amoniaco y ácido transcinámico en lugar de tirosina. Una de las principales complicaciones de la terapia de sustitución enzimática es la obtención y el

5 mantenimiento de cantidades terapéuticamente efectivas de proteína in vivo debido a la rápida degradación o inactivación de la proteína infundida. Un enfoque actual para superar este problema es realizar numerosas inyecciones costosas de dosis alta.

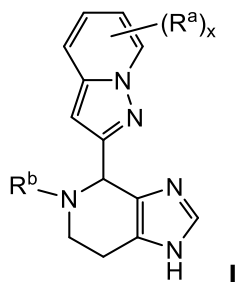
Se desean agentes farmacéuticos que permitan a los pacientes con PKU aumentar su ingesta de proteína natural.

10 **COMPENDIO**

En algunos aspectos, la descripción proporciona compuestos como se describe en las Tablas 1 y 2 en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En aspectos adicionales, la descripción proporciona racematos de compuestos descritos en las Tablas 1 y 2 en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

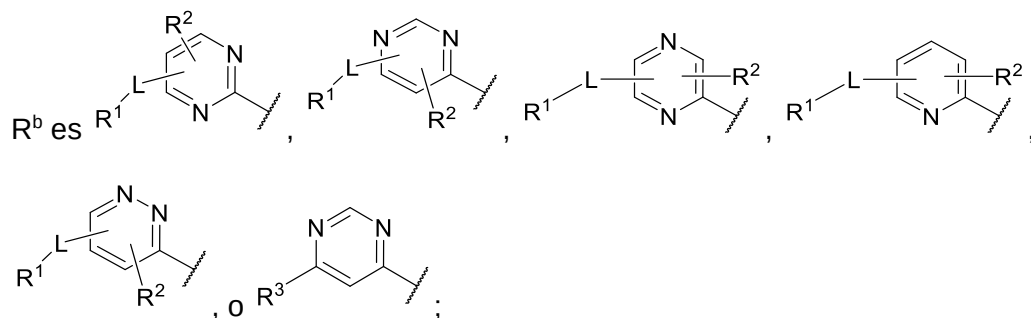
15 En otros aspectos, la descripción proporciona compuestos de Fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

x es de 0 a 5;

cada R^a es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} ;



L es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, o $-C(O)NH-$;

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 4, 5 o 6 miembros, $-NR^4R^5$ o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o halo;

R^3 es heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En aspectos adicionales, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aún en otros aspectos, la descripción proporciona métodos para estabilizar una proteína PAH mutante, que comprende poner en contacto la proteína con uno o más compuestos como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W, R261Q, R243Q, Y414C, L48S, A403V, I65T, R241C, L348V, R408Q o V388M. En otras modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W, Y414C, I65T, F39L, R408Q, L348V, R261Q, A300S o L48S.

Aún en aspectos adicionales, la descripción proporciona métodos para reducir los niveles de fenilalanina en un sujeto que padece de fenilcetonuria que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos como se describe en la

presente o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a quien pertenece esta descripción. La terminología usada en la descripción es para describir modalidades particulares solamente y no pretende ser limitante de la descripción.

Como se usa en las estructuras en la presente, "" indica el punto de unión de la estructura representada particular o grupo sustituyente al/a los átomo(s) apropiados en el resto de la molécula.

Los artículos "un" y "una", como se usan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, se usan en la presente para referirse a uno o a más de uno (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en un país distinto de los Estados Unidos, o que figura en la farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, por ejemplo, en seres humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la descripción que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no son tóxicas y pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o

formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurílico sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucoso, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion de metal, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion de tierra alcalino, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, a manera de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, fumarato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que no es tóxica, biológicamente tolerable, y de cualquier otra manera biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o usada de cualquier otra manera como un vehículo, portador, o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con este.

El término “alquilo”, cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a

un grupo de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("C₁₋₁₂"), por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono ("C₁₋₆"), en el grupo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃) (por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (C₄) (por ejemplo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, iso-butilo), pentilo (C₅) (por ejemplo, n-pentilo, 3-pentilo, amilo, neopentilo, 3-metil-2-butanilo, amilo terciario), hexilo (C₆) (por ejemplo, n-hexilo), heptilo (C₇) (por ejemplo, n-heptilo), octilo (C₈) y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un alquilo C₁₋₆; en otras modalidades, es un alquilo C₁₋₄; y en otras modalidades, es un alquilo C₁₋₃.

El término "alquileo", cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un dirradical alquilo, es decir, un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que se une a otros dos grupos. Por ejemplo, una modalidad de un alquileo C₂ es el dirradical -CH₂CH₂-. En algunas modalidades, el grupo alquileo es alquileo C₁₋₆; en otras modalidades, es alquileo C₁₋₄.

Cuando se usa en la presente un rango de átomos de carbono, por ejemplo, C₁-C₆, se abarcan todos los rangos, así como también números individuales de átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁-C₃" incluye C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂ y C₃.

El término "cicloalquilo", cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a grupos de hidrocarburos no aromáticos que contienen cíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono ("C₃₋₁₀"), por ejemplo, de 3 a 7 átomos de carbono ("C₃₋₇") o de 3 a 6 átomos de carbono ("C₃₋₆"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆), cicloheptilo (C₇), y similares. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₄; en otras modalidades, es un cicloalquilo C₃₋₆; y en otras modalidades, es cicloalquilo C₃₋₈. El cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo se sustituye con un

sustituyente. En otras modalidades, el cicloalquilo se sustituye con dos sustituyentes. Aún en otras modalidades, el cicloalquilo se sustituye con tres sustituyentes. Aún en modalidades adicionales, el cicloalquilo es no sustituido.

El término “arilo” cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente también se

5 refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo mono o bicíclico aromático que tiene 6 o 10 átomos de carbono en el anillo, en donde uno o más de los átomos de carbono en el anillo se sustituyen opcionalmente. El término “arilo” también incluye una estructura de anillo de hidrocarburos monofásicos o bicíclicos aromáticos que tiene 6 o 10 átomos de carbono en el anillo, en donde dos átomos de carbono adyacentes en el anillo se sustituyen
10 opcionalmente de manera que dichos dos átomos de carbono adyacentes y sus respectivos sustituyentes forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, indenilo, naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. El arilo puede ser no sustituido o sustituido. En otras modalidades, el fenilo sustituido opcionalmente tiene cuatro sustituyentes. En modalidades adicionales, el fenilo sustituido opcionalmente tiene tres
15 sustituyentes. Aún en otras modalidades, el fenilo sustituido opcionalmente tiene dos sustituyentes. Aún en otras modalidades adicionales, el fenilo sustituido opcionalmente tiene un sustituyente. En otras modalidades, el fenilo opcionalmente sustituido es no sustituido.

Como se usa en la presente, el término “alquenilo” se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono (“C₂₋₁₂”) en el grupo, en donde el grupo
20 incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo (-CH=CH₂; alqueniloC₂), alilo (-CH₂-CH=CH₂; alqueniloC₃), propenilo (-CH=CHCH₃; alqueniloC₃), isopropenilo (-C(CH₃)=CH₂; alqueniloC₃), butenilo (-CH=CHCH₂CH₃; alqueniloC₄), sec-butenilo (-C(CH₃)=CHCH₃; alqueniloC₄), iso-butenilo (-CH=C(CH₃)₂; alqueniloC₄), 2-butenilo (-CH₂CH=CHCH₃; alquiloC₄), pentenilo

($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; alqueno C_5), y similares. En algunas modalidades, el grupo alqueno es un grupo alqueno C_{2-6} ; en otras modalidades, es alqueno C_{2-4} .

Como se usa en la presente, el término “alquino” se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono (“ C_{2-12} ”) en el grupo, y en donde el grupo

5 incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$; alquino C_2), propargilo ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$; alquino C_3), propino ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$; alquino C_3), butino ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$; alquino C_4), pentino ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; alquino C_5). En algunas modalidades, el grupo alquino es un grupo alquino C_{2-6} ; en otras modalidades, es alquino C_{2-4} .

10 El término “carbonilo” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{O})$.

El término “halo” o “halógeno”, tal como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el alquilo se

15 sustituye por al menos un halógeno. En otras modalidades, el alquilo se sustituye por uno, dos, o tres F y/o Cl. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo (CH_2F), 1-fluoroetilo ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$), 2-fluoroetilo, difluorometilo (CHF_2), trifluorometilo (CF_3), pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$), 2,2-difluoroetilo (CH_2CHF_2), 2,2,2-trifluoroetilo (CH_2CF_3), 2-fluoropropan-2-ilo ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$), 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, triclorometilo y similares. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es un haloalquilo C_{1-6} ; en otras modalidades, es un haloalquilo C_{1-4} ; y en otras modalidades, es un haloalquilo C_{1-3} .

El término “cianoalquilo” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo como se define en la presente que se sustituye por uno o más CN. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye por al menos un CN. En otras modalidades, el alquilo se sustituye por uno, dos o tres CN. En modalidades adicionales, el grupo cianoalquilo es un

5 cianoalquilo C₁₋₆. Aún en otras modalidades, el cianoalquilo es un cianoalquilo C₁₋₄. Los ejemplos de grupos cianoalquilo incluyen CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH(CN)CH₃, CH₂CH₂CH₂CN, C(CH₃)₂CN, CH₂CH(CN)CH₃, CH(CN)CH₂CH₃ y similares.

El término “hidroxialquilo” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente en donde uno o más de los átomos de

10 hidrógeno se han reemplazado con uno o más hidroxilo (es decir, -OH). En algunas modalidades, el hidroxialquilo contiene un OH. En otras modalidades, el hidroxialquilo contiene dos OH. En modalidades adicionales, el hidroxialquilo contiene tres OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo (por ejemplo, 1-

15 hidroxietilo, 2-hidroxietilo), 1,2-dihidroxietilo, hidroxipropilo (por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo), hidroxibutilo (por ejemplo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo), 2-hidroxi-1-metilpropilo, 1,3-dihidroxiprop-2-ilo y similares. En algunas modalidades, el grupo hidroxialquilo es hidroxialquilo C₁₋₆; en otras modalidades, es hidroxialquilo C₁₋₄; y en otras modalidades, es hidroxialquilo C₁₋₃.

El término “cicloalquilsulfonilo” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un cicloalquilo como se define en la presente que se une a un sulfonilo, es decir, -

20 SO₂-, y el grupo sulfonilo forma el punto de unión al resto de la molécula. En algunas modalidades, el cicloalquilsulfonilo es un cicloalquilsulfonilo C₃₋₈; en otras modalidades, es un cicloalquilsulfonilo C₃₋₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo incluyen -SO₂-ciclopropilo, -SO₂-ciclobutilo, -SO₂-ciclopentilo y similares.

El término “alquilsulfonilo” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo como se define en la presente que se une a un sulfonilo, es decir, $-\text{SO}_2-$, y el grupo sulfonilo forma el punto de unión al resto de la molécula. En algunas modalidades, el alquilsulfonilo es alquilsulfonilo C_{1-6} ; en otras modalidades, es un alquilsulfonilo C_{1-4} . Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y similares.

El término “alcoxi” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de oxígeno unido a un grupo alquilo mediante un único enlace. Los ejemplos de grupos alcoxis incluyen metoxi (OCH_3), etoxi (OCH_2CH_3), propoxi (por ejemplo, $-\text{O}^n \text{Pr}$, $-\text{O}^i \text{Pr}$), o butoxi (por ejemplo, $-\text{O}^n \text{Bu}$, $-\text{O}^i \text{Bu}$, $-\text{O}^s \text{Bu}$, $-\text{O}^t \text{Bu}$), y similares. En otras modalidades, el grupo alcoxi es un alcoxi C_{1-6} . En modalidades adicionales, el grupo alcoxi es un alcoxi C_{1-4} .

El término “alcoxi(alquilen)” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilen como se define en la presente que se une a un grupo alcoxi como se define en la presente. Los ejemplos de grupos alcoxi(alquilen) incluyen $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y similares.

El término “haloalcoxi” como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de oxígeno unido a un grupo haloalquilo mediante un único enlace, en donde haloalquilo se define en la presente. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen fluorometoxi (OCH_2F), 2-fluoroetoxi, difluorometoxi (OCHF_2), trifluorometoxi (OCF_3), pentafluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi ($\text{OC}(\text{CH}_3)\text{F}_2$), 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi (OCH_2CF_3), 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, grupos triclorometoxi y similares. En algunas modalidades, el grupo haloalcoxi es un haloalcoxi C_{1-6} ; en otras modalidades, es haloalcoxi C_{1-4} ; y en otras modalidades, es haloalcoxi C_{1-3} .

El término “heteroarilo” cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a una estructura de anillo mono o bicíclico aromático que incluye átomos de carbono así como también hasta cuatro heteroátomos que son cada uno independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos heteroarilo pueden incluir un total de 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo. En algunas modalidades, los anillos heteroarilo se caracterizan por el número de átomos de anillo en el grupo heteroarilo. Por ejemplo, un grupo heteroarilo de 6 miembros se refiere a un grupo heteroarilo que tiene 6 átomos de anillo en el grupo. De manera similar, un grupo heteroarilo de 5 miembros se refiere a un grupo heteroarilo que tiene 5 átomos de anillo en el grupo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, isoindolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, piranilo, purinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, cinnolinilo, pteridinilo, benzoxazinilo, cromonilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, oxazolo[4,5-b]piridinilo, oxazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazol[1,5-a]piridinilo, y pirrolo[1,2]piridazinilo y similares. El término “heteroarilo” también incluye N-óxidos. El heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, el heteroarilo se sustituye con un sustituyente. En otras modalidades, el heteroarilo se sustituye con dos sustituyentes. Aún en otras modalidades, el heteroarilo se sustituye con tres sustituyentes. Aún en modalidades adicionales, el heteroarilo es no sustituido. La sustitución puede producirse en cualquier carbono o heteroátomo disponible (por ejemplo, nitrógeno), o ambos, según lo permita la valencia del sustituyente.

En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, es decir, el heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene 5 átomos de anillo en donde al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona

5 independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo, 4-furanilo), pirrolilo (por ejemplo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, y oxazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo), imidazolilo (p. ej., imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo), tiazolilo (por
10 ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiodiazolilo, 1,2,4-tiodiazolilo, 1,2,5-tioidiazolilo, 1,3,4-tiodiazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-
15 oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo), y similares. En otras modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, el heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene 6 átomos de anillo en donde al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza con un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridinilo (por ejemplo, piridin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-
20 ilo y piridin-4-ilo), pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo, pirazin-5-ilo, pirazin-6-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-6-ilo) y similares.

El término “heterociclilo”, tal como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cíclicos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, p. ej., que

contienen uno o dos enlaces dobles, que contienen uno, dos o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros de anillo, es decir, un heterociclilo de 3-14 miembros, en donde al menos un átomo de carbono de uno de los anillos se reemplaza con un heteroátomo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de oxígeno, azufre, que incluye sulfóxido y sulfona, y/o átomos de nitrógeno, que pueden oxidarse o cuaternizarse. El término “heterociclilo” también incluye grupos que tienen grupos arilo sustituidos opcionalmente fusionados, por ejemplo, indolinilo o croman-4-ilo y grupos que tienen grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente fusionados, por ejemplo, 6-azaspiro[2,5]octanilo. El grupo heterociclilo puede unirse a otro grupo o sustituyente a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo que da como resultado una estructura estable. En algunas modalidades, los anillos heterociclilo se caracterizan por el número de átomos de anillo en el grupo heterociclilo. Por ejemplo, un grupo heterociclilo de 6 miembros se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 6 átomos de anillo en el grupo. De manera similar, un grupo heterociclilo de 5 miembros se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 5 átomos de anillo en el grupo. De manera similar, un grupo heterociclilo de 4 miembros se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 4 átomos de anillo en el grupo. Los ejemplos de grupos heterocicilos incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tianilo, sulfóxido de tianilo, 1-oxo-1-imino-1tiaciclohexilo, ditianilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, piranilo, y similares. En algunas modalidades, el heterociclilo es un anillo monocíclico saturado de tres a doce miembros que contiene al menos un heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros. En otras modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros. En

modalidades adicionales, el grupo heterociclilo es un grupo cíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Aún en otras modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo incluye azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. El resto de heterociclilo puede no sustituirse, o uno o más de los átomos de carbono, nitrógeno, o átomos de azufre en el anillo pueden sustituirse. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye con un sustituyente. En otras modalidades, el heterociclilo se sustituye con dos sustituyentes. Aún en otras modalidades, el heterociclilo se sustituye con tres sustituyentes. Aún en modalidades adicionales, el heterociclilo es no sustituido.

El término “sustituido opcionalmente”, como se usa en la presente para describir un resto químico definido en la presente, significa que el resto puede, pero no es requisito, sustituirse con uno o más grupos funcionales adecuados u otros sustituyentes como se proporciona en la presente. Por ejemplo, un sustituyente puede sustituirse opcionalmente con uno o más de: halo, ciano, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-6} , alquilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} (alquileno), haloalcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} (alquileno), alquilcarbonilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , hidoxialquilo C_{1-6} , alquilentio C_{1-6} , $(\text{CR}^{\text{v}} \text{R}^{\text{x}})_q \text{NR}^{\text{y}} \text{R}^{\text{z}}$ (en donde R^{v} y R^{x} , independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; R^{y} y R^{z} , son independientemente, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} (alquileno), o alquilo $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$, y q es 0, 1, 2 o 3), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{3-6}$ cicloalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alquilenoCOOH}$, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilCOOH, $-\text{C}_{1-6}$ alquiloCONH₂, C_{3-6} cicloalquilCONH₂, $-\text{C}_{1-6}\text{alquilenoCONHC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-6}\text{alquilenoCON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo,

alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₆ (alquilenos), oxo (=O), heterociclilo de 3-7 miembros, heterociclilo (alquilenos), arilo, arilo (alquilenos), o grupos heteroarilo. En algunas modalidades, el grupo alquilo C₁₋₆ en cualquiera de los grupos sustituyentes en este párrafo es un alquilo C₁₋₄; en otras modalidades es alquilo C₁₋₃. En algunas modalidades, el grupo alquilenos C₁₋₆ en cualquiera de los grupos sustituyentes en este párrafo es un alquilenos C₁₋₄. En algunas modalidades, el sustituyente de haloalquilo C₁₋₆ es un haloalquilo C₁₋₄; en otras modalidades, es haloalquilo C₁₋₃. En algunas modalidades, el sustituyente de cicloalquilo C₃₋₆ es un sustituyente de cicloalquilo C₃₋₄. En algunas modalidades, el sustituyente alcoxi C₁₋₆ es un alcoxi C₁₋₃; en otras modalidades, es alcoxi C₁₋₄. En algunas modalidades, el sustituyente de haloalcoxi C₁₋₆ es un haloalcoxi C₁₋₃; en otras modalidades, es haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas modalidades, “sustituido opcionalmente”, se refiere a los siguientes

sustituyentes: halo, SNC, NO₂, N₃, alquilo, alquilenos, alquilenos, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, OR^{o1}, SR^{s1}, N(Rⁿ¹)₂, C(=O)N(Rⁿ¹)₂, N(Rⁿ¹)C(=O)R^{c1}, C(=O)R^{c1}, C(=O)OR^{o1}, OC(=O)R^{c1}, S(=O)R^{s1}, S(=O)₂R^{s1}, S(=O)(cicloalquilo C₃₋₆), S(=O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), S(=O)OR^{o1}, OS(=O)R^{c1}, S(=O)₂OR^{o1}, OS(=O)₂R^{c1}, S(=O)N(Rⁿ¹)₂, S(=O)₂N(Rⁿ¹)₂, N(Rⁿ¹)S(=O)R^{s1}, N(Rⁿ¹)S(=O)₂R^{s1}, N(Rⁿ¹)C(=O)OR^{o1}, OC(=O)N(Rⁿ¹)₂, N(Rⁿ¹)C(=O)N(Rⁿ¹)₂, N(Rⁿ¹)S(=O)N(Rⁿ¹)₂, N(Rⁿ¹)S(=O)₂N(Rⁿ¹)₂, N(Rⁿ¹)S(=O)OR^{o1}, N(Rⁿ¹)S(=O)₂OR^{o1}, OS(=O)N(Rⁿ¹)₂, o OS(=O)₂N(Rⁿ¹)₂; en donde cada instancia de Rⁿ¹ es hidrógeno

independientemente, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno; cada caso de R^{o1} es hidrógeno independientemente, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno; y cada instancia de R^{c1} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y cada caso de R^{s1} es independientemente un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de azufre.

El término “grupo protector de nitrógeno” se refiere a un resto que se une a un átomo de nitrógeno para evitar la reacción en ese átomo de nitrógeno. Los grupos protectores de nitrógeno serán conocidos por los expertos en la técnica e incluyen los descritos en Wuts, P.G., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley; 5.^a edición (27 de octubre de 2014), que se incorpora como referencia en la presente.

El término “grupo protector de oxígeno” se refiere a un resto que se une a un átomo de oxígeno para evitar la reacción en ese átomo de oxígeno. Los grupos protectores de oxígeno serán conocidos por los expertos en la técnica e incluyen los descritos en Wuts, P.G., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley; 5.^a edición (27 de octubre de 2014), que se incorpora como referencia en la presente.

El término “grupo protector de azufre” se refiere a un resto que se une a un átomo de azufre para evitar la reacción en ese átomo de azufre. Los expertos en la técnica conocerán los grupos protectores de azufre e incluirán los descritos en Wuts, P.G., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley; 5.^a edición (27 de octubre de 2014), que se incorpora como referencia en la presente.

Como se usa en la presente, la mención de rangos de valores pretende servir como un método abreviado de referencia individual a cada valor separado que cae dentro del rango así como también los valores más altos y más bajos que definen el rango y que cada valor se incorpora en la descripción como si se mencionara individualmente en la presente, a menos que se indique expresamente lo contrario. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, “tal como”) proporcionados en la presente, pretende ilustrar mejor la descripción y no es una limitación en el alcance de la descripción a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la

práctica de la descripción.

El término “aproximadamente”, cuando se usan en combinación con un valor numérico o rango de valores, significa que el valor o rango de valores puede desviarse hasta un grado que un experto en la técnica considere razonable.

- 5 Los compuestos descritos en la presente pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en varias formas estereoisoméricas, p. ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluye mezclas racémicas y mezclas
- 10 enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía de fluido supercrítico (SFC), cromatografía de líquidos de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen y otros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).
- 15

- 20 Los compuestos ilustrativos de la descripción que incluyen un centro quiral pueden representarse en la presente como que tienen estereoquímicas particulares, pero para los cuales no se ha obtenido la estereoquímica absoluta. Las configuraciones absolutas pueden obtenerse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente, el término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución y conectividad químicas idénticas pero difieren con respecto a la

disposición de los átomos o grupos en el espacio, por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros.

Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto que tiene uno o más centros quirales se representa por su nombre químico (por ejemplo, donde la configuración se indica en el nombre químico por “R” o “S”) o estructura (por ejemplo, la configuración se indica por enlaces discontinuos o en cuña), el enriquecimiento de la configuración indicada con relación a la configuración opuesta es mayor que 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99.9 %. “Enriquecer la configuración indicada con relación a la configuración opuesta” es un porcentaje molar y se determina al dividir el número de compuestos con la configuración estereoquímica indicada en el/los centro(s) quirales por el número total de todos los compuestos con la misma u opuesta configuración estereoquímica en una mezcla.

Cuando un compuesto descrito se denomina o representa por estructura sin indicar estereoquímica, se entiende que el nombre o la estructura abarca uno de los posibles estereoisómeros o isómeros geométricos libres de los otros, o una mezcla de los estereoisómeros o isómeros geométricos abarcados.

Se entenderá que ciertos compuestos descritos en la presente pueden existir en formas tautoméricas. Tales formas se incluyen como parte de la presente descripción. Por lo tanto, cuando un compuesto en la presente se representa mediante una fórmula estructural o se designa mediante un nombre químico en la presente, todas las formas tautoméricas que pueden existir para el compuesto están abarcadas por la fórmula estructural.

Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan isómeros geométricos E y Z.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente son compuestos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo, un isotopólogo. El término “isotópicamente enriquecido” se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica naturalmente abundante de ese átomo. “Isotópicamente enriquecido”

5 puede referirse, además, a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. En un isotopólogo, “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico de un átomo dado en una molécula en lugar de la composición isotópica natural de ese átomo. Por ejemplo, el enriquecimiento con deuterio del 1 % en una posición dada significa que el 1 % de las moléculas en una muestra dada
10 contiene deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural del deuterio es de aproximadamente 0.0156 %, el enriquecimiento con deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado mediante el uso de materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente 0.0156 %. En una modalidad, uno o más átomos de
15 hidrógeno en un compuesto descrito pueden reemplazarse por deuterio.

Por lo tanto, como se usa en la presente, y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “factor de enriquecimiento isotópico” se refiere a la relación entre la composición isotópica y la composición isotópica natural de un isótopo especificado.

Con respecto a los compuestos proporcionados en la presente, cuando la posición de un
20 átomo particular se designa como que tiene deuterio o “D” o “ ^2H ”, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0.015 %. Una posición designada como que tiene deuterio tiene típicamente un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de, en modalidades particulares, al menos 1000 (15 % de incorporación de deuterio), al menos

2000 (30 % de incorporación de deuterio), al menos 3000 (45 % de incorporación de deuterio), al menos 3500 (52.5 % de incorporación de deuterio), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio) en cada átomo de deuterio designado. El enriquecimiento isotópico y el factor de enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en la presente pueden determinarse mediante el uso de métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la técnica, incluidas espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

El término “paciente” o “sujeto” se usa a lo largo de la descripción para describir un animal, preferentemente un animal humano o un animal domesticado, a quien se proporciona tratamiento, que incluye tratamiento profiláctico, con los compuestos o composiciones de acuerdo con la presente descripción. Para el tratamiento de aquellas afecciones o estados de enfermedad que son específicos para un animal específico tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a ese animal específico, que incluye un animal domesticado tal como un perro o un gato o un animal de cultivo tal como un caballo, vaca, oveja, etc. En general, en la presente, el término paciente se refiere a un paciente humano a menos que se indique o implique de cualquier otra manera en el contexto del uso del término.

Los términos “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” significan una cantidad o dosis de un compuesto de la descripción (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico deseado en sujetos

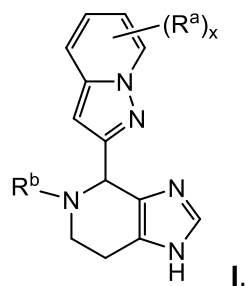
que necesitan tal tratamiento para la enfermedad o trastorno designado. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva con respecto a un compuesto de la descripción significa que la cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o prevención de la enfermedad.

- 5 “Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (por ejemplo, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra modalidad “que trata” o “tratamiento” se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. Aún en otra modalidad, “que trata” o “tratamiento” se refiere a
- 10 modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. Aún en otra modalidad, “que trata” o “tratamiento” se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.
- Los términos “previene”, “prevenir” y “prevención” se refieren a la prevención de la aparición,
- 15 recurrencia o propagación de la enfermedad en un sujeto como resultado de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

Compuestos

- La presente descripción proporciona compuestos como se describe en las Tablas 1 o 2 en la presente, y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isotopólogos. En algunas
- 20 modalidades, el compuesto es uno o más compuestos en las Tablas 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En otras modalidades, el compuesto es uno o más enantiómeros S en las Tablas 1 o 2 (por ejemplo, en donde el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración S), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades adicionales, el compuesto es uno o más enantiómeros

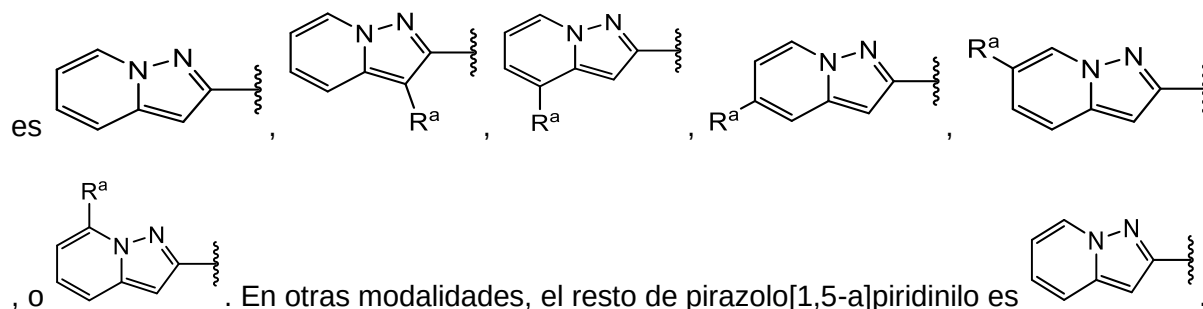
R en las Tablas 1 o 2 (por ejemplo, en donde el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración R), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Aún en modalidades adicionales, el compuesto es un racemato de uno o más de los compuestos en las Tablas 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los compuestos que tienen Fórmula I se describen además en la ejemplificación y se incluyen en la presente. Las sales farmacéuticamente aceptables de estos, así como también las formas neutras, se incluyen para cualquiera de los compuestos descritos en la presente. La presente descripción proporciona compuestos de Fórmula I:



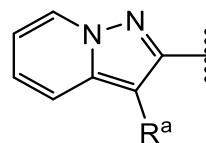
una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^a , R^b y x son como se definen en la presente.

En la estructura de Fórmula I, x es de 0 a 5. En algunas modalidades, x es 0. En otras modalidades, x es 1. En modalidades adicionales, x es 2. Aun en otras modalidades, x es 3. Aún en modalidades adicionales, x es 4. En otras modalidades, x es 5.

En modalidades adicionales, x es 0 o 1, de manera que el resto de pirazolo[1,5-a]piridinilo



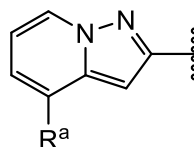
Aún en otras modalidades, el resto de pirazolo[1,5-a]piridinilo es



. En otras

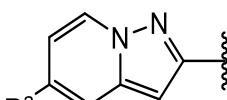
5

modalidades más, el resto de pirazolo[1,5-a]piridinilo es



. Aún en otra

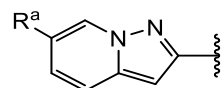
modalidad, el resto de pirazolo[1,5-a]piridinilo es



. Aún en modalidades

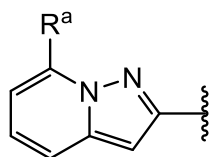
10

adicionales, el resto de pirazolo[1,5-a]piridinilo es



. En otras modalidades, el

resto de pirazolo[1,5-a]piridinilo es



En algunas modalidades, el compuesto es un único enantiómero y el resto de pirazolo[1,5-

15

a]piridinilo está en una configuración alfa (α). En algunas modalidades, el compuesto es un

único enantiómero y el resto pirazolo[1,5-a]piridinilo está en una configuración beta (β).

En la estructura de Fórmula I, cada R^a es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo

C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} . En algunas modalidades, R^a es un halo, tal

como F, Cl, Br o I. En otras modalidades, R^a es F, Br o Cl. En otras modalidades más, R^a es

20

F. En modalidades adicionales, R^a es Br. Aún en otras modalidades, R^a es Cl. Aún en

modalidades adicionales, R^a es I. En otras modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} tal como metilo,

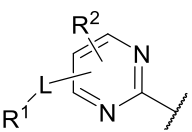
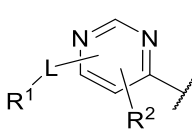
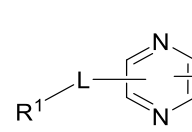
etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En modalidades adicionales, R^a es metilo, etilo o

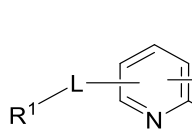
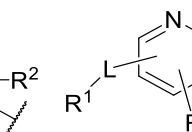
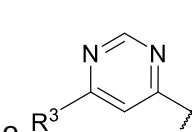
isopropilo. Aún en otras modalidades, R^a es metilo. En modalidades adicionales, R^a es

cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Aún en

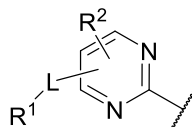
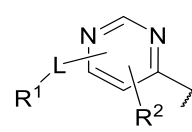
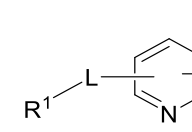
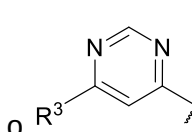
modalidades adicionales, R^a es ciclopropilo. Aún en otras modalidades, R^a es haloalquilo C_{1-6} tal como CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $C(CH_3)_2F$ o $C(CH_3)F_2$. En otras modalidades más, R^a es CF_3 o CHF_2 . En modalidades adicionales, R^a es alcoxi C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi. Aún en otras modalidades, R^a es metoxi o etoxi. Aún en modalidades adicionales, R^a es metoxi. Aún en otras modalidades, R^a es haloalcoxi C_{1-6} tal como OCF_3 u OCH_2CF_3 . En modalidades adicionales, R^a es OCF_3 . En otras modalidades, R^a es F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, CF_3 , CHF_2 , metoxi u OCF_3 . En otras modalidades más, un R^a es halo o alquilo C_{1-6} y el segundo R^a es alquilo C_{1-6} . En modalidades adicionales, un R^a es F o metilo, y el segundo R^a es metilo.

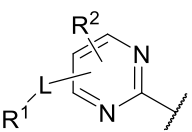
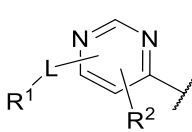
10

En la estructura de Fórmula I, R^b es , , ,

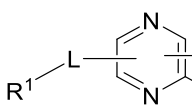
, , o . En algunas modalidades, R^b es

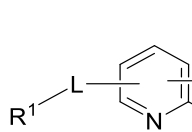
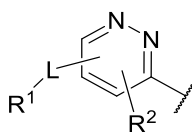
15

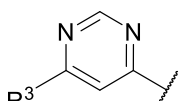
, , , o . En algunas

modalidades, R^b es . En otras modalidades, R^b es . Aún en

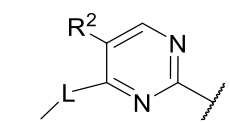
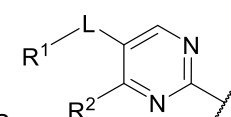
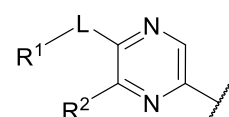
20

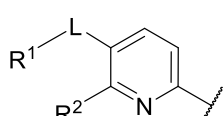
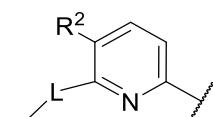
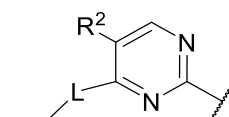
otras modalidades, R^b es . En otras modalidades más, R^b es

. En modalidades adicionales, R^b es . Aún en

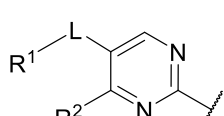
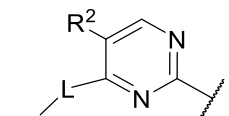
modalidades adicionales, R^b es .

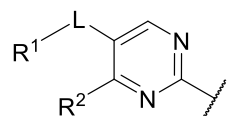
5

En algunas modalidades, R^b  es , ,

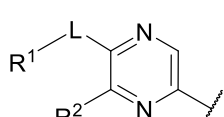
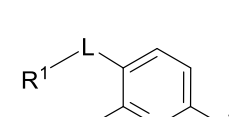
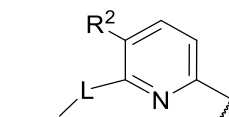
, o . En otras modalidades, R^b es  o

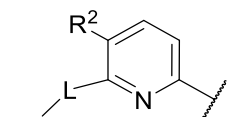
10

. Aún en otras modalidades, R^b es . En otras

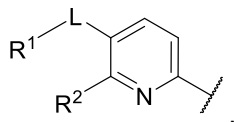
modalidades más, R^b es . En algunas modalidades, R^b es

15

. En otras modalidades, R^b es  o . Aún

en otras modalidades, R^b es . En modalidades adicionales, R^b es

20

.

En las estructuras de R^b , L es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, o $-C(O)NH-$. En algunas modalidades, L es $-C(O)-$ o $-CH(OH)-$. En otras modalidades, L es $-C(O)-$. Aún en otras modalidades, L es $-CH(OH)-$. En modalidades adicionales, L es $-C(O)NH-$. En algunas modalidades, cuando L

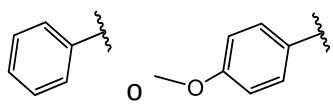
es $-C(O)NH-$, el resto carbonilo se une al resto heteroarilo, y el resto amino se une a R^1 . En otras modalidades, el resto de carbonilo se une a R^1 , y el resto de amino se une a el resto de heteroarilo.

En las estructuras de R^b , R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4, 5 o 6

5 miembros opcionalmente sustituido, $-NR^4R^5$ o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 4, 5 o 6 miembros, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de alcoxi C_{1-6} , halo, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . En modalidades adicionales, el fenilo es no sustituido.

10 En otras modalidades, el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi, etoxi o propoxi. Aún en otras modalidades, el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con halo tal como F, Cl o Br. Aún en modalidades adicionales, el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo o isopropilo. Aún en otras modalidades, el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con haloalquilo C_{1-6} tal como CF_3 ,

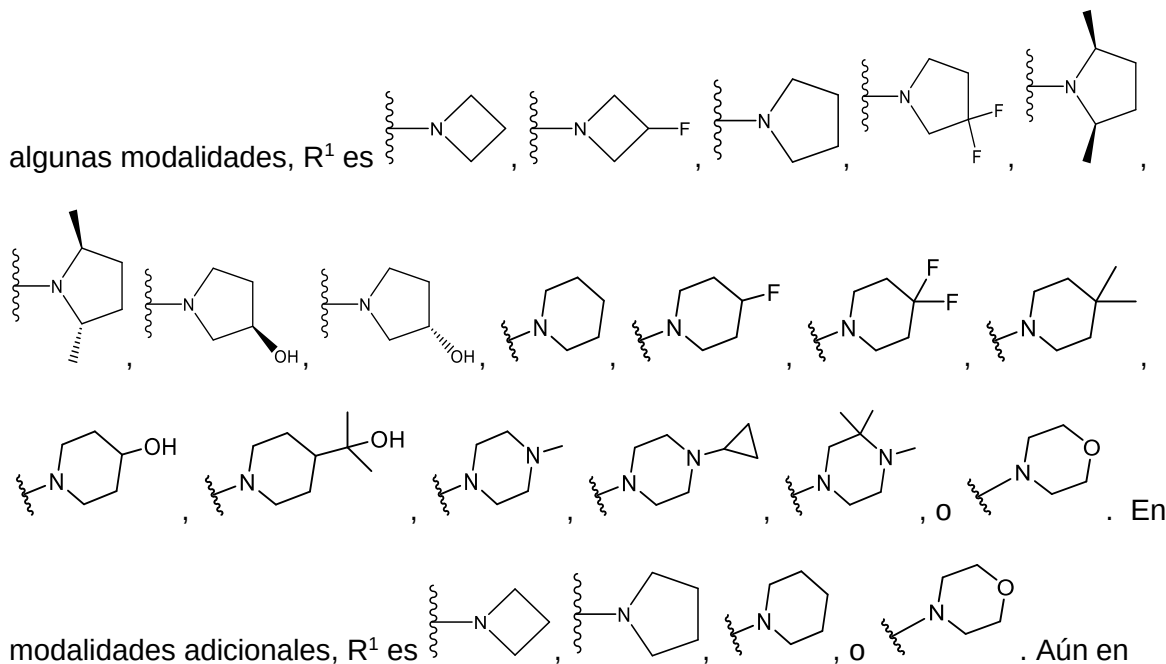
15 CH_2CF_3 o CHF_2 . En algunas modalidades, R^1 es .

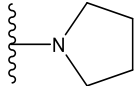
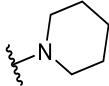
En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de uno o más de halo, alquilo C_{1-6} , OH, hidroxialquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} .

En modalidades adicionales, R^1 es azetidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo

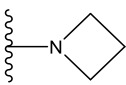
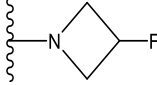
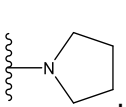
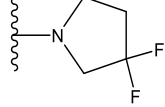
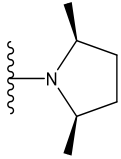
20 opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o morfolinilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^1 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido u piperidinilo opcionalmente sustituido. Aún en otras modalidades, R^1 es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades más, el grupo heterociclilo es no sustituido. Aún en otras modalidades, R^1 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En

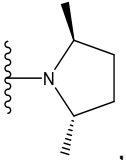
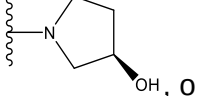
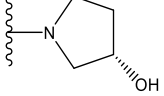
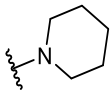
modalidades adicionales, R^1 es piperidinilo opcionalmente sustituido. Aún en otras modalidades, R^1 se sustituye opcionalmente por piperazinilo. Aún en modalidades adicionales, R^1 es morfolinilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, el grupo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros es no sustituido. En modalidades adicionales, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo no sustituidos. Aún en modalidades adicionales, R^1 es pirrolidinilo o piperidinilo no sustituido. En otras modalidades, el grupo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halos tales como F, Cl o Br. Aún en modalidades adicionales, el grupo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo o isopropilo. En otras modalidades, el grupo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con OH. En modalidades adicionales, el grupo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con hidroxialquilo C_{1-6} tal como $C(CH_3)_2OH$. En modalidades adicionales, el grupo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo o ciclobutilo. En



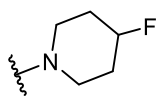
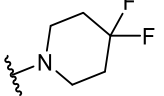
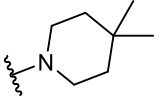
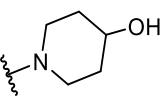
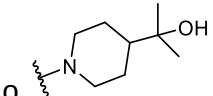
modalidades adicionales, R^1 es  o . Aún en otras modalidades, R^1 es

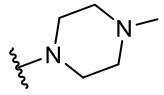
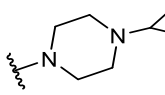
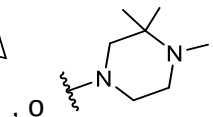
5

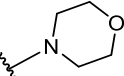
 o . En otras modalidades, R^1 es , , ,

, , o . En otras modalidades más, R^1 es ,

10

, , , , o . Aún en otras

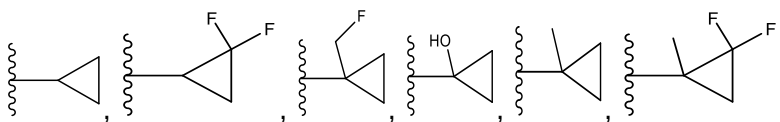
modalidades, R^1 es , , o . En otras modalidades, R^1

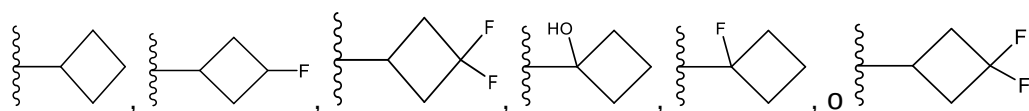
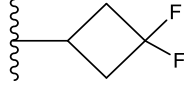
es .

15

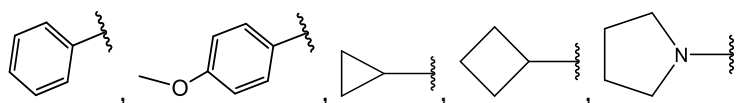
En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . En modalidades adicionales, R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, el grupo cicloalquilo C_{3-6} no está sustituido. En modalidades adicionales, R^1 es ciclopropilo no sustituido o ciclobutilo no sustituido. En otras modalidades, el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halos tales como F, Cl o Br. Aún en otras modalidades, el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con OH. Aún en modalidades adicionales, el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo o isopropilo. En modalidades adicionales, el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con haloalquilo C_{1-6} tal como CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2F , o CHF_2 . Aún en

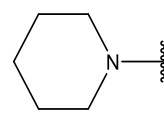
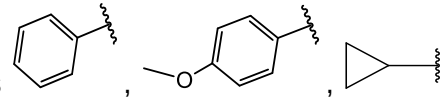
20

modalidades adicionales, R^2 es ,

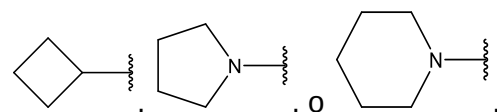
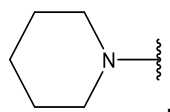
, o .

5

En algunas modalidades, R^1 es ,

, o $-N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^1 es ,

10

, o .

En algunas modalidades, R^1 es $-NR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 son cada uno

independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

15

En las estructuras de R^b , R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o halo. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} . En otras modalidades, R^2 es hidrógeno. En otras modalidades más, R^2 es halo, tal como F, Cl o Br. En modalidades adicionales, R^2 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo o isopropilo. En otras modalidades, R^2 es metilo. Aún en modalidades adicionales, R^2 es haloalquilo C_{1-6} , tal como CF_3 , CH_2CF_3 o CHF_2 . En otras modalidades, R^2 es hidrógeno o metilo.

20

En las estructuras de R^b , R^3 se sustituye opcionalmente por heterociclilo de 5 o 6 miembros.

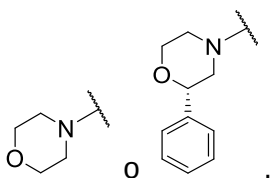
En algunas modalidades, R^3 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o morfolinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En modalidades adicionales, R^3 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En

otras modalidades, R^3 es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En modalidades adicionales, el heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido es piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o morfolinilo opcionalmente sustituido. Aún en modalidades adicionales, R^3 es piperidinilo opcionalmente sustituido. Aún en otras modalidades, R^3 es piperazinilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades más, R^3 es morfolinilo opcionalmente sustituido. En modalidades adicionales, R^3 es heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido.

En otras modalidades, el grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de halo, alquilo C_{1-6} , OH, hidroxialquilo C_{1-6} o fenilo sustituido opcionalmente.

En otras modalidades, el grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halos tales como F, Cl o Br. Aún en modalidades adicionales, el grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo o isopropilo. Aún en otras modalidades, el grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con OH. En modalidades adicionales, el grupo

heterociclilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con hidroxialquilo C_{1-6} tal como $C(CH_3)_2OH$. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con un grupo fenilo en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o ciano. En algunas modalidades, R^3 es morfolinilo, opcionalmente sustituido con un grupo fenilo. En modalidades adicionales, R^3 es



La descripción proporciona además enantiómeros R, enantiómeros S, o mezclas racémicas de cualquiera de los compuestos descritos en la presente. En algunas modalidades, el

compuesto es un enantiómero S. En otras modalidades, el compuesto es el enantiómero R. En modalidades adicionales, el compuesto es racémico.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción pueden enriquecerse

enantioméricamente, por ejemplo, el exceso enantiomérico o “ee” del compuesto es mayor

5 que aproximadamente 5 % como se mide por HPLC quiral. En algunas modalidades, el ee es mayor que aproximadamente 10 %. En otras modalidades, el ee es mayor que

aproximadamente 20 %. En modalidades adicionales, el ee es mayor que aproximadamente

30 %. Aún en otras modalidades, el ee es mayor que aproximadamente 40 %. Aún en

modalidades adicionales, el ee es mayor que aproximadamente 50 %. En otras

10 modalidades, el ee es mayor que aproximadamente 60 %. En modalidades adicionales, el

ee es mayor que aproximadamente 70 %. En otras modalidades más, el ee es mayor que

aproximadamente 80 %. Aún en modalidades adicionales, el ee es mayor que

aproximadamente 85 %. En otras modalidades, el ee es mayor que aproximadamente 90 %.

En modalidades adicionales, el ee es mayor que aproximadamente 91 %. Aún en otras

15 modalidades, el ee es mayor que aproximadamente 92 %. Aún en modalidades adicionales,

el ee es mayor que aproximadamente 93 %. En otras modalidades, el ee es mayor que

aproximadamente 94 %. En modalidades adicionales, el ee es mayor que aproximadamente

95 %. En otras modalidades más, el ee es mayor que aproximadamente 96 %. Aún en

modalidades adicionales, el ee es mayor que aproximadamente 97 %. En otras

20 modalidades, el ee es mayor que aproximadamente 98 %. En modalidades adicionales, el

ee es mayor que aproximadamente 99 %.

La presente descripción abarca la preparación y el uso de sales de compuestos de la

descripción. Las sales de compuestos de la descripción pueden prepararse durante el

aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado mediante la reacción del

compuesto con un ácido o base según sea apropiado.

EJEMPLOS

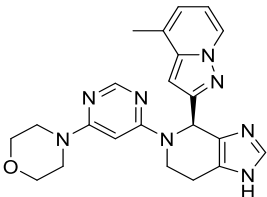
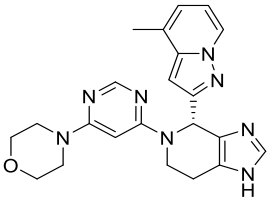
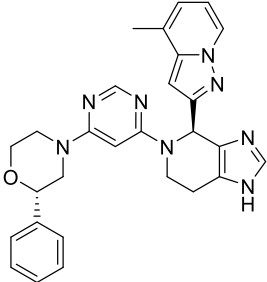
En diversas modalidades, la descripción proporciona ejemplos específicos como se indica en la Tabla 1 a continuación, y sus sales, tautómeros, y/o isotopólogos.

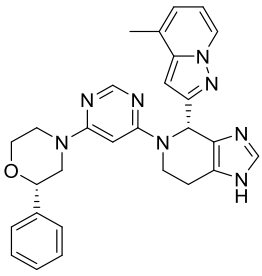
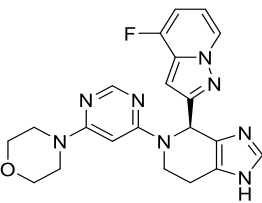
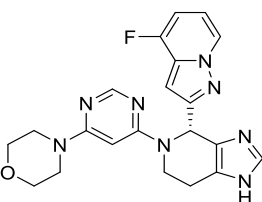
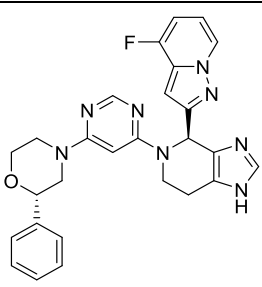
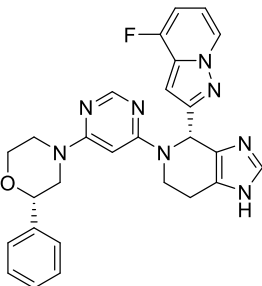
5

10

15

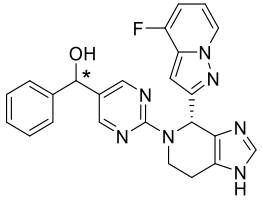
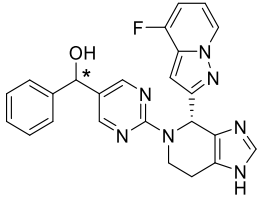
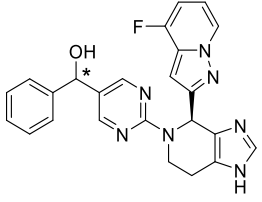
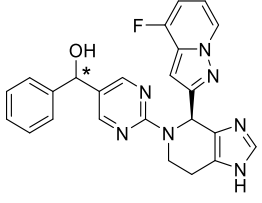
20

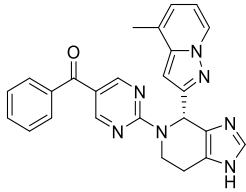
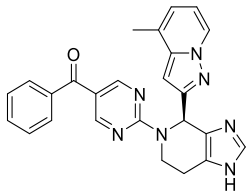
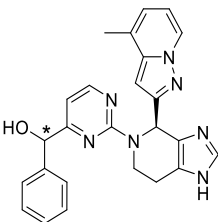
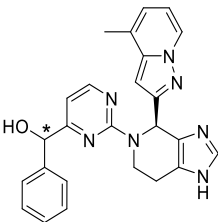
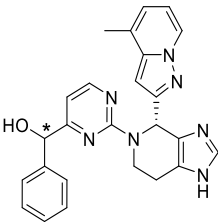
Tabla 1		
Ej. N.º	Estructura	Nombre
89		(R)-4-(6-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)morfolina
90		(S)-4-(6-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)morfolina
91		(S)-4-(6-((R)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-fenilmorfolina

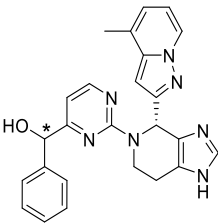
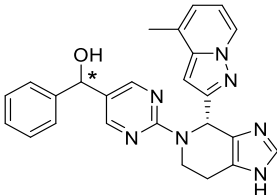
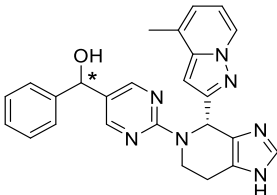
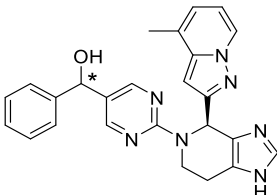
5	92		(S)-4-(6-((S)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-fenilmorfolina
	93		(R)-4-(6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)morfolina
	94		(S)-4-(6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)morfolina
	95		(S)-4-(6-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-fenilmorfolina
	96		(S)-4-(6-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-fenilmorfolina

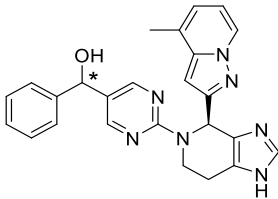
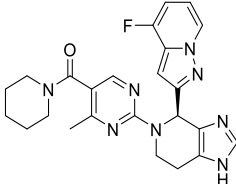
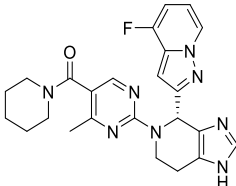
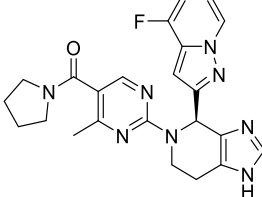
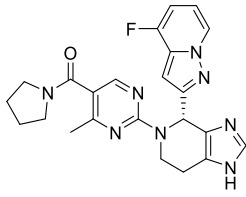
5		(R)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanona
10		(S)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanona
15		(S)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanona
20		(R)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanona
20		(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #1 (Rt=1.038 min)

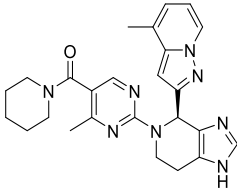
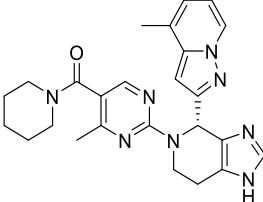
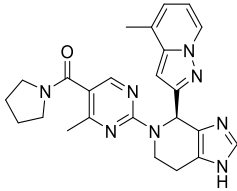
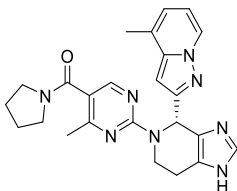
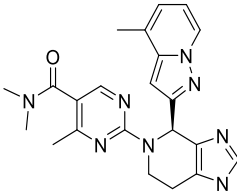
5		(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #2 (Rt=1.557 min)
10		(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #3 (Rt=2.838 min)
15		(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #4 (Rt=4.738 min)
20		(R)-(2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanona
		(S)-(2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanona

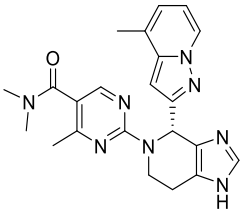
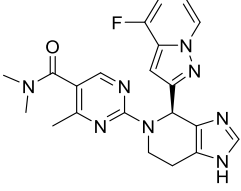
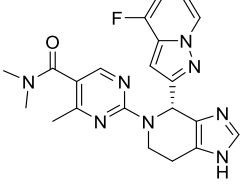
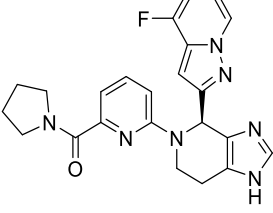
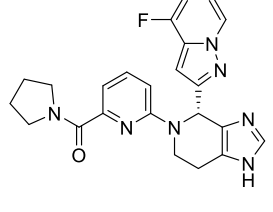
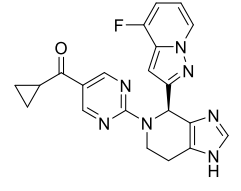
5	107		(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #1
10	108		(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #2
15	109		(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #3
20	110		(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #4

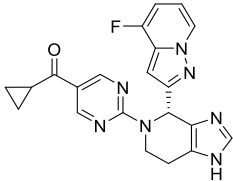
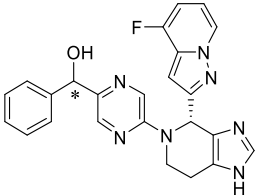
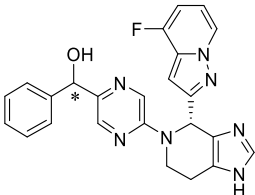
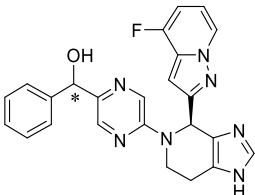
111		(S)-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanona
112		(R)-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanona
113		(2-((R)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #1 (Rt=2.737 min)
114		(2-((R)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #2 (Rt=3.621 min)
115		(2-((S)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #3 (Rt=4.930 min)

5	116		(2-((S)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)(fenil)metanol Diastereómero #4 (Rt=7.601 min)
10	117		(2-((S)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #1
15	118		(2-((S)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #2
20	119		(2-((R)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #3

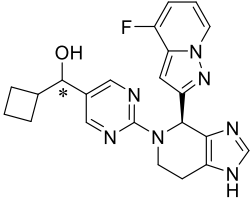
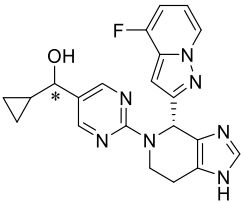
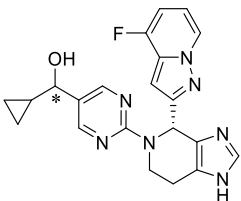
5	120		(2-((R)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol Diastereómero #4
10	121		(R)-(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-metilpirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona
15	122		(S)-(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-metilpirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona
15	123		(R)-(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-metilpirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona
20	124		(S)-(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-metilpirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona

5	125		(R)-(4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona
10	126		(S)-(4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona
15	127		(R)-(4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona
15	128		(S)-(4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona
20	129		(R)-N,N,4-trimetil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida

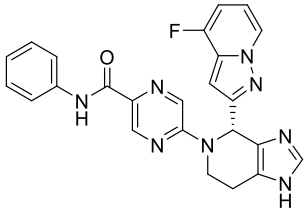
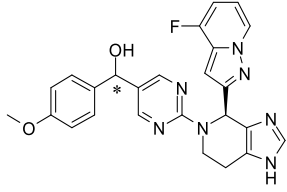
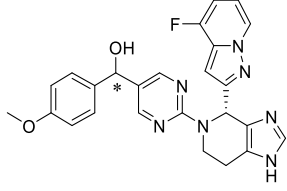
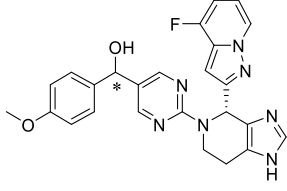
5		(S)-N,N,4-trimetil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida
		(R)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N,4-trimetilpirimidina-5-carboxamida
10		(S)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N,4-trimetilpirimidina-5-carboxamida
15		(R)-(6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
20		(S)-(6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
		(R)-ciclopropil(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanona

5	217		(S)-ciclopropil(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanona
10	218		(5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(fenil)metanol Diastereómero #2 (Rt=3.528 min)
15	219		(5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(fenil)metanol Diastereómero #1 (Rt=3.131 min)
20	220		(5-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(fenil)metanol Diastereómero #3 (Rt=5.655 min)

5		(5-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(fenil)metanol Diastereómero #4 (Rt=6.153 min)
10		ciclobutil(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #2 (Rt=2.309 min)
15		ciclobutil(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #3 (Rt=2.904 min)
20		ciclobutil(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #1 (Rt=2.303 min)

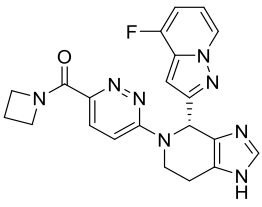
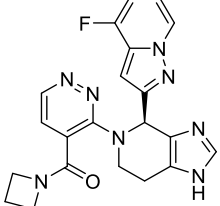
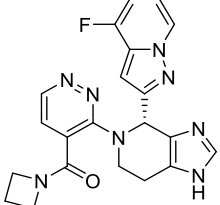
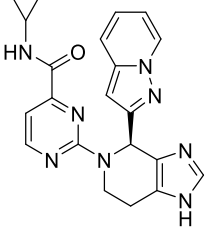
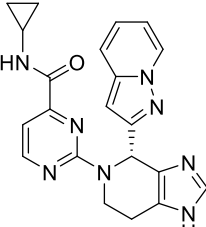
5	225		ciclobutil(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #4 (Rt=2.924 min)
10	226		ciclopropil(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #3 (Rt=3.738 min)
15	227		ciclopropil(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #4 (Rt=4.254 min)

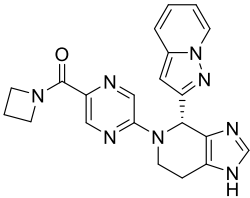
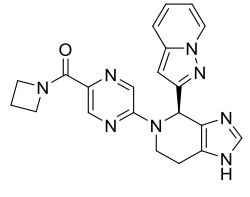
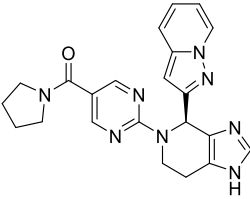
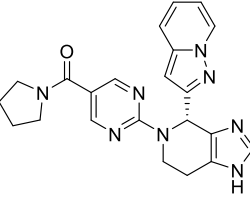
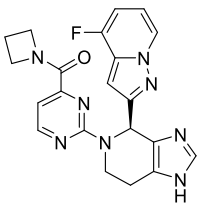
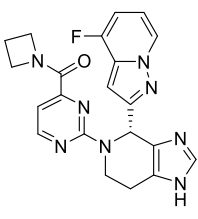
5		ciclopropil(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #1 (Rt=1.943 min)
10		ciclopropil(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)metanol Diastereómero #2 (Rt=2.539 min)
15		(S)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-fenilnicotinamida
20		(R)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-fenilnicotinamida
		(R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-fenilpirazina-2-carboxamida

233		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-fenilpirazina-2-carboxamida
234		(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pyrimidin-5-il)(4-metoxifenil)metanol Diastereómero #1 (Rt=2.236 min)
235		(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pyrimidin-5-il)(4-metoxifenil)metanol Diastereómero #2 (Rt=2.858 min)
236		(2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pyrimidin-5-il)(4-metoxifenil)metanol Diastereómero #3 (Rt=3.784)

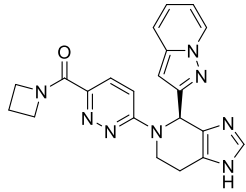
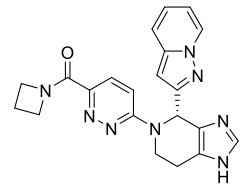
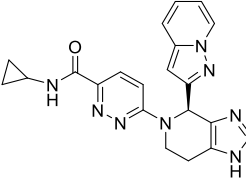
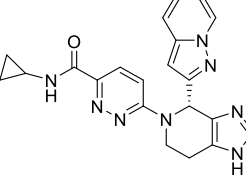
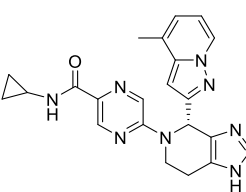
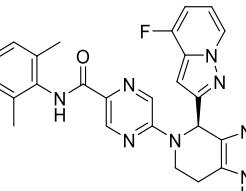
5		(2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(4-metoxifenil)metanol Diastereómero #4 (Rt=5.022 min)
10		(R)-azetidin-1-il(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona
15		(S)-azetidin-1-il(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona
20		ciclopropil(5-((4R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol Diastereómero #1

5		ciclopropil(5-((4R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol Diastereómero #2
10		ciclopropil(5-((4S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol Diastereómero #3
15		ciclopropil(5-((4S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol Diastereómero #4
20		(R)-azetidin-1-il(6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazin-3-il)metanona

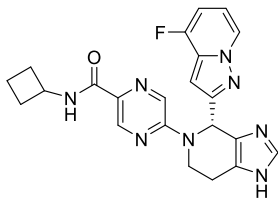
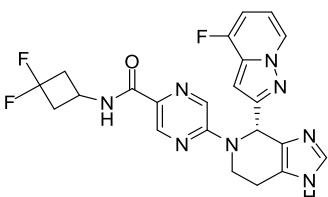
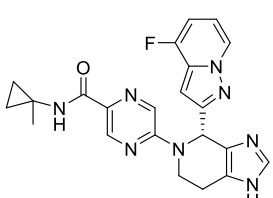
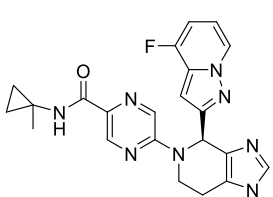
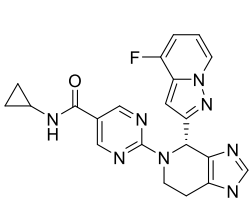
5	245		(S)-azetidin-1-il(6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazin-3-il)metanona
10	246		(R)-azetidin-1-il(3-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazin-4-il)metanona
10	247		(S)-azetidin-1-il(3-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazin-4-il)metanona
15	248		(R)-N-ciclopropil-2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-4-carboxamida
20	249		(S)-N-ciclopropil-2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-4-carboxamida

5	250		(S)-azetidin-1-yl(5-(4-(pirazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)pirazin-2-yl)metanona
	251		(R)-azetidin-1-yl(5-(4-(pirazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)pirazin-2-yl)metanona
10	252		(R)-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)pyrimidin-5-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanona
	253		(S)-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)pyrimidin-5-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanona
15	254		(R)-azetidin-1-yl(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)pyrimidin-4-yl)metanona
	255		(S)-azetidin-1-yl(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)pyrimidin-4-yl)metanona
20			

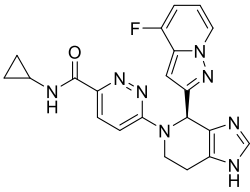
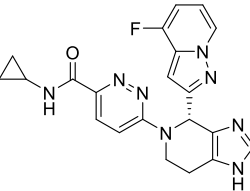
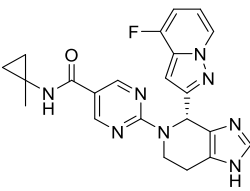
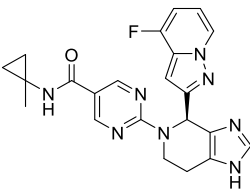
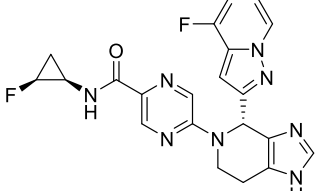
5		(R)-N-ciclopropil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-4-carboxamida
10		(S)-N-ciclopropil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-4-carboxamida
15		(R)-(6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona
20		(S)-(6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona
		(R)-(5-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
		(S)-(5-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

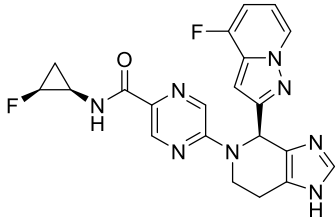
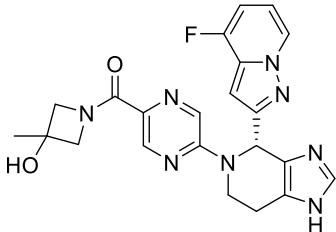
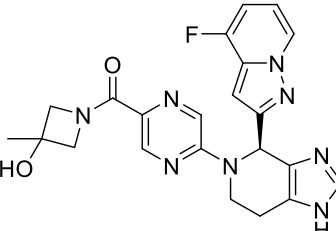
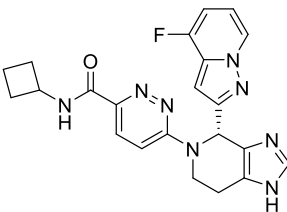
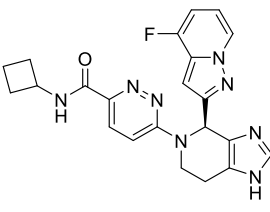
5	262		(R)-azetidin-1-il(6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazin-3-il)metanona
	263		(S)-azetidin-1-il(6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazin-3-il)metanona
10	264		(R)-N-ciclopropil-6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida
	265		(S)-N-ciclopropil-6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida
15	266		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
	267		(R)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
20	267		

5		(S)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10		(R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida
15		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida
20		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-isopropilpirazina-2-carboxamida
		(R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-isopropilpirazina-2-carboxamida

5	273		(S)-N-ciclobutil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	274		(S)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
15	275		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazina-2-carboxamida
15	276		(R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazina-2-carboxamida
20	277		(S)-N-ciclopropil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida

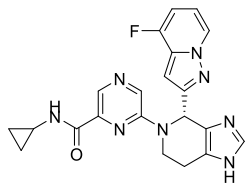
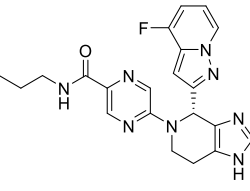
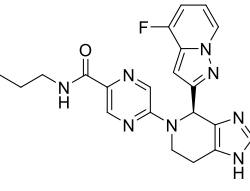
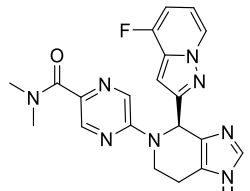
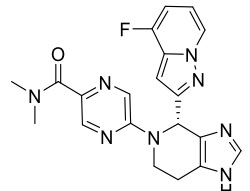
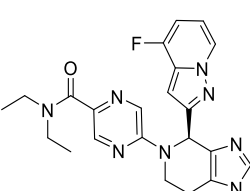
5		(R)-N-ciclopropil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida
10		(S)-N-ciclobutil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida
15		(R)-N-ciclobutil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida
20		(S)-N-etil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
		(S)-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona

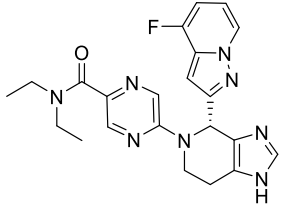
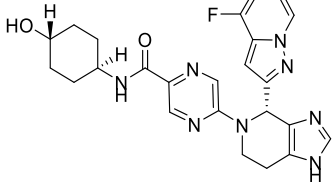
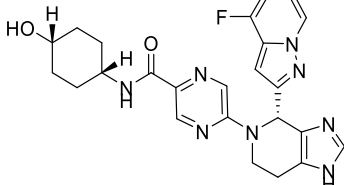
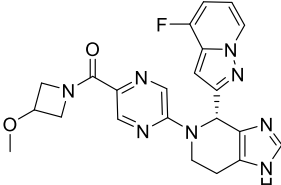
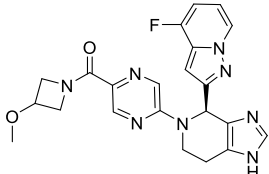
5	283		(R)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida
10	284		(S)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida
15	285		(S)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(1-metilciclopropil)pirimidina-5-carboxamida
20	286		(R)-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(1-metilciclopropil)pirimidina-5-carboxamida
20	287		N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida

5	288		N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	289		(S)-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona
10	290		(R)-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona
15	291		(S)-N-ciclobutil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida
20	292		(R)-N-ciclobutil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida

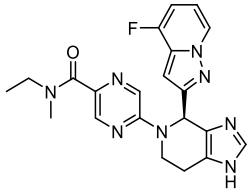
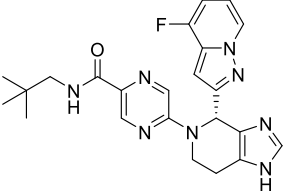
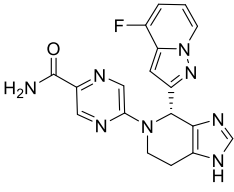
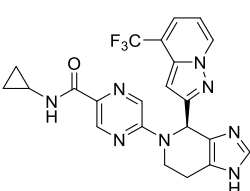
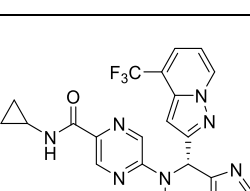
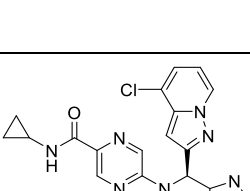
5		(S)-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(1-metilciclopropil)piridazina-3-carboxamida
		(R)-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(1-metilciclopropil)piridazina-3-carboxamida
10		(S)-N-ciclopentil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
15		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-il(morfolino)metanona
20		(S)-N-butil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida

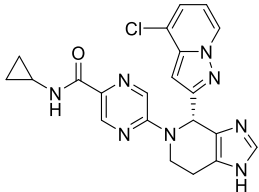
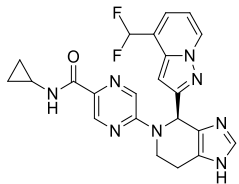
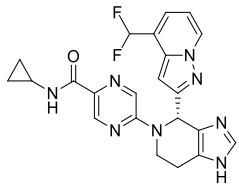
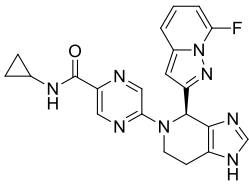
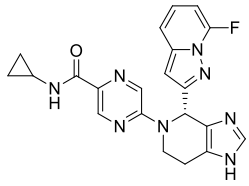
5		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida
5		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-isobutilpirazina-2-carboxamida
10		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(oxetan-3-il)pirazina-2-carboxamida
15		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirazina-2-carboxamida
20		(R)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida

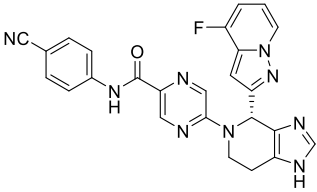
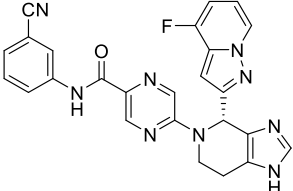
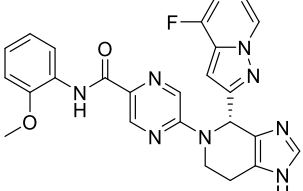
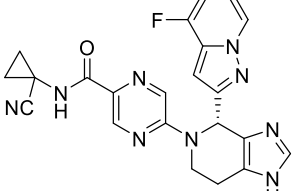
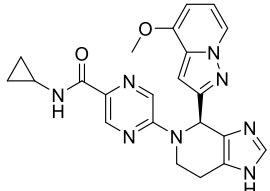
5	303		(S)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
	304		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-propilpirazina-2-carboxamida
10	305		(R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-propilpirazina-2-carboxamida
	306		(R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida
15	307		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida
	308		(R)-N,N-dietil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
20			

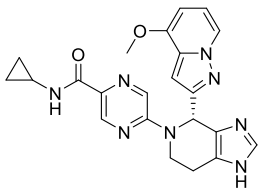
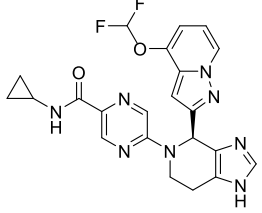
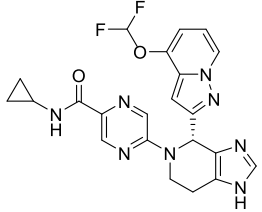
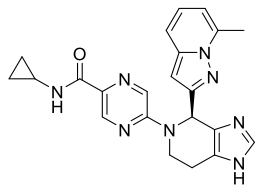
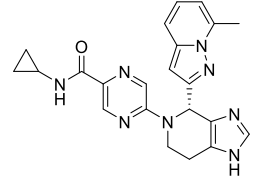
5	309		(S)-N,N-dietil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	310		5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)pirazina-2-carboxamida
10	311		5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)pirazina-2-carboxamida
15	312		(S)-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona
20	313		(R)-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona

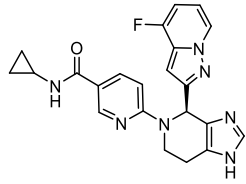
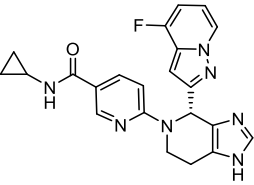
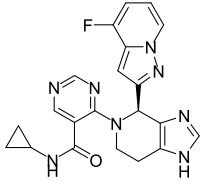
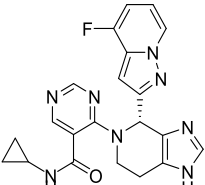
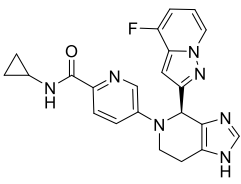
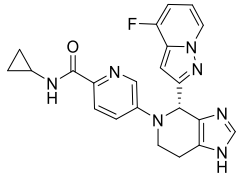
5		5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazina-2-carboxamida
10		5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazina-2-carboxamida
15		(S)-N-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida
20		(R)-N-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida
		(S)-N-etil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida

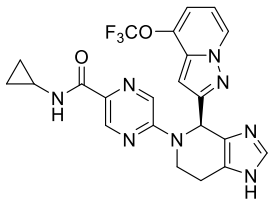
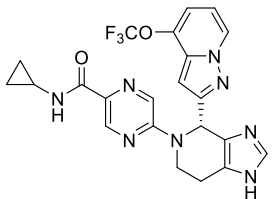
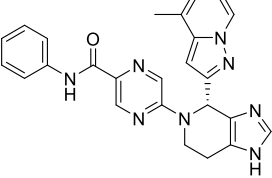
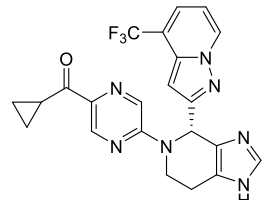
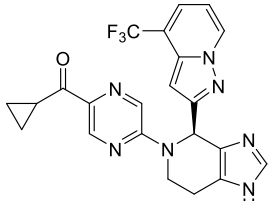
5	10	15	20	319		(R)-N-etil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida
				320		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-neopentilpirazina-2-carboxamida
				321		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
				322		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
				323		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
				324		(R)-5-(4-(4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-ciclopropilpirazina-2-carboxamida

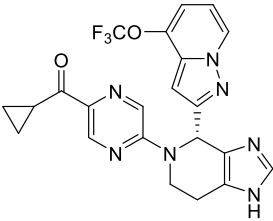
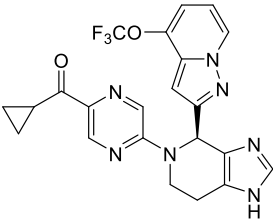
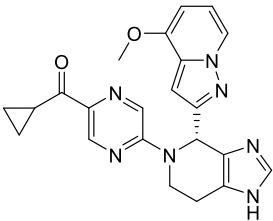
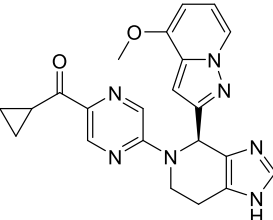
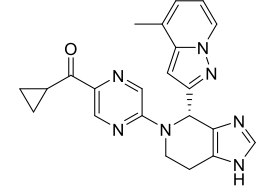
325		(S)-5-(4-(4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-ciclopropilpirazina-2-carboxamida
326		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(4-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
327		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(4-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
328		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
329		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida

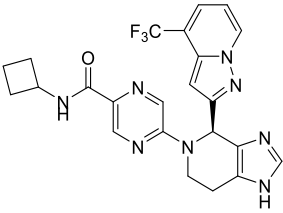
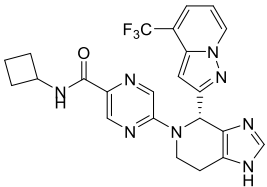
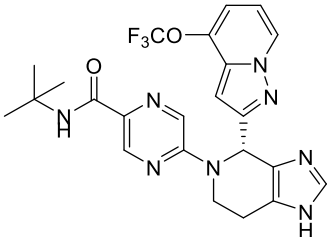
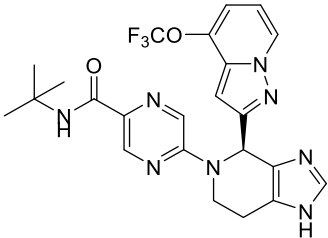
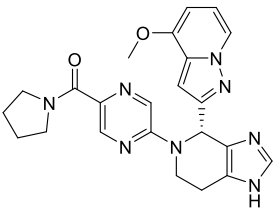
5	330		(S)-N-(4-cianofenil)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetraidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	331		(S)-N-(3-cianofenil)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetraidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
15	332		(S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetraidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-(2-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida
20	333		(S)-N-(1-cianociclopropil)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetraidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
	334		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetraidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida

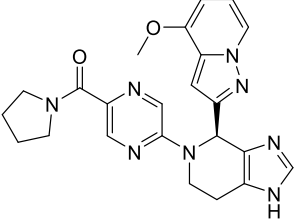
5	335		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	336		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(4-difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	337		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(4-difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
15	338		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
20	339		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida

5	340		(R)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)nicotinamida
	341		(S)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)nicotinamida
	342		(R)-N-ciclopropil-4-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida
	343		(S)-N-ciclopropil-4-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida
	344		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)picolinamida
20	345		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)picolinamida

5	346		(R)-N-ciclopropil-5-(4-(4-(trifluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	347		(S)-N-ciclopropil-5-(4-(4-(trifluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
15	348		(S)-5-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-fenilpirazina-2-carboxamida
20	349		(S)-ciclopropil(5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona
	350		(R)-ciclopropil(5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona

5	351		(S)-ciclopropil(5-(4-(4-(trifluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona
	352		(R)-ciclopropil(5-(4-(4-(trifluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona
10	353		(S)-ciclopropil(5-(4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona
	354		(R)-ciclopropil(5-(4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona
20	355		(S)-ciclopropil(5-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona

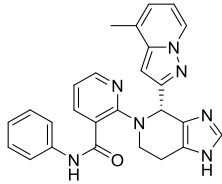
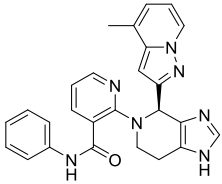
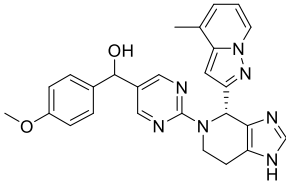
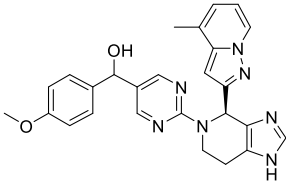
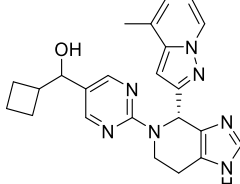
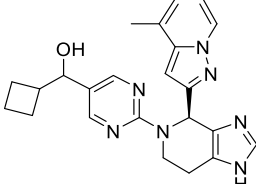
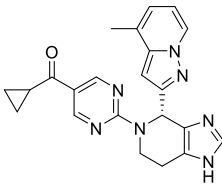
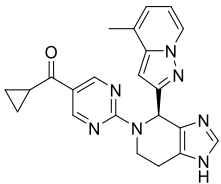
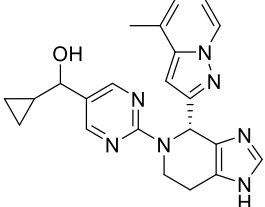
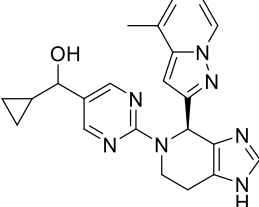
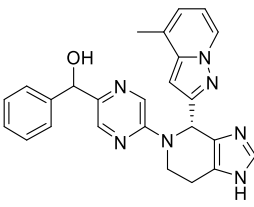
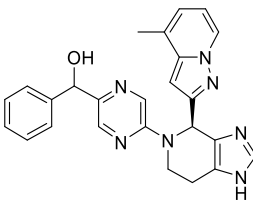
5	356		(R)-N-ciclobutil-5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
	357		(S)-N-ciclobutil-5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
10	358		(S)-N-(terc-butil)-5-(4-(4-(trifluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
	359		(R)-N-(terc-butil)-5-(4-(4-(trifluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida
20	360		(S)-(5-(4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

361		(R)-(5-(4-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
-----	---	---

En modalidades adicionales, el compuesto es uno o más de los compuestos en la Tabla 1 que es el enantiómero S (por ejemplo, el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración S), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Aún en otras modalidades, el compuesto es uno o más de los compuestos en la Tabla 1 que es el enantiómero R (por ejemplo, el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración R), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Aún en modalidades adicionales, el compuesto es un racemato de uno o más de los compuestos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la descripción proporciona ejemplos proféticos adicionales como se expone en la Tabla 2 más abajo, y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isotopólogos. Los compuestos proféticos en la Tabla 2 pueden fabricarse de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas generales, Esquemas intermedios y Ejemplos en la presente solos o en combinación con el conocimiento de un experto en la técnica.

Tabla 2

 Ej. 362	 Ej. 363	 Ej. 364	 Ej. 365
 Ej. 366	 Ej. 367	 Ej. 368	 Ej. 369
 Ej. 370	 Ej. 371	 Ej. 372	 Ej. 373

En modalidades adicionales, el compuesto es uno o más de los compuestos en la Tabla 2 que es el enantiómero S (por ejemplo, el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración S), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Aún en otras modalidades, el compuesto es uno o más de los compuestos en la Tabla 2 que es el enantiómero R (por ejemplo, el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración R), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Aún en modalidades adicionales, el compuesto es un racemato de uno o más de los compuestos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Dentro de las Tablas 1 y 2 que contienen los números de ejemplo 89 a 373, no se usan los

números de ejemplo 133-203 y 206-215.

Métodos de tratamiento

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la descripción tienen varios usos como se describe en la presente. En algunas modalidades, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la descripción son útiles en métodos para estabilizar proteínas PAH mutantes. Estos métodos comprenden poner en contacto la proteína con uno o más compuestos descritos en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la descripción pueden proporcionar un mejor control de Phe para los pacientes cuya enfermedad no se gestiona bien solo con la dieta y disminuye la gravedad de la fenilketonuria de un paciente. Por lo tanto, los pacientes a los que se administra un compuesto o composición farmacéutica de la descripción tendrán una mejor calidad de vida, por ejemplo, un estilo de vida más normal y/o ninguna o menos restricciones dietéticas, en comparación con los pacientes con fenilketonuria a los que no se les ha administrado un compuesto o composición farmacéutica de la descripción. En algunas modalidades, los pacientes a los que se les administra un compuesto de composición farmacéutica de la descripción pueden experimentar aumentos en la función ejecutiva, disminuciones en los síntomas de ansiedad y/o disminuciones en los síntomas del trastorno de hiperactividad de la atención.

El término “gen de PAH mutante”, como se usa en la presente, se refiere a la secuencia de ADN completa de PAH que difiere de una o más maneras de la secuencia aceptada canónicamente (“el gen base”) que se publica en cualquiera de una variedad de bases de datos curadas. Como un ejemplo, la secuencia descrita por el número de acceso de GenBank NG_008690.2 describe el gen base.

El término “proteína PAH mutante”, como se usa en la presente, se refiere a una proteína

PAH que contiene al menos una mutación en la secuencia de aminoácidos con relación a la codificada por la referencia. La proteína PAH humana de referencia se describe por el número de acceso de Genbank NP_000268 y contiene 452 aminoácidos. Las mutaciones de proteína PAH pueden identificarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

- 5 En algunas modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W, R261Q, R243Q, Y414C, L48S, A403V, I65T, R241C, L348V, R408Q o V388M. En otras modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W, Y414C, I65T, F39L, R408Q, L348V, R261Q, A300S o L48S. En otras modalidades más, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W, R243Q, R408Q, V388M o L348V.
- 10 Aún en otras modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W. En modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos dos mutaciones R408W. En modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R261Q. Aún en otras modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R243Q. Aún en otras modalidades, la proteína PAH mutante
- 15 contiene al menos una mutación Y414C. Aún en modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación L48S. En otras modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación A403V. En modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación I65T. Aún en modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R241C. Aún en otras modalidades,
- 20 la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación L348V. En modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408Q. En otras modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación V388M. En otras modalidades, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación F39L. Aún en modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación A300S.

Aún en modalidades adicionales, la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación L48S.

En otras modalidades, la descripción proporciona métodos para estabilizar la actividad de las proteínas fenilalanina hidroxilasa (PAH) mutantes en comparación con la PAH de tipo silvestre. Tales métodos incluyen poner en contacto la fenilalanina hidroxilasa con uno o más compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la descripción. El término “estabilización”, como se usa en la presente, se refiere a modular la actividad o cantidad de una enzima PAH de manera que cataliza la hidroxilación de la cadena lateral aromática de fenilalanina a una velocidad que es más similar a la tasa de catálisis PAH de una población de control que tiene PAH de tipo silvestre, es decir, sin una mutación del gen PAH mutante, en comparación con la tasa de catálisis PAH inicial. En algunos aspectos, el término “estabilización” se refiere a modular la actividad de la PAH de un sujeto de manera que cataliza la hidroxilación de la cadena lateral aromática de fenilalanina a un flujo más similar al flujo catalítico de la PAH de una población de sujetos de control sin una mutación del gen de PAH mutante. En algunas modalidades, la actividad “estabilizante” de la PAH incluye el aumento de los niveles de la enzima PAH en comparación con el inicio. Al aumentar la acumulación de proteína PAH activa estabilizada, los niveles tóxicos de Phe de un sujeto pueden reducirse en comparación con los niveles iniciales de Phe en la dieta del sujeto antes de la administración de un compuesto de la descripción o una composición farmacéutica que comprende compuestos de la descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para reducir las concentraciones de fenilalanina en sangre en un sujeto que padece de fenilcetonuria a una concentración menor o igual a aproximadamente 600 μM . En otras modalidades, la

concentración de Phe en sangre se reduce a una concentración menor que o igual a aproximadamente 360 μ M. En otras modalidades, la descripción proporciona métodos para reducir las concentraciones de Phe en sangre en comparación con el valor inicial no tratado. En algunas modalidades, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el inicio no tratado se reduce en un porcentaje que incluye, pero no se limita a, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 90 %. En otras modalidades, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el inicio no tratado se reduce en al menos aproximadamente 10 %. En modalidades adicionales, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el valor inicial no tratado se reduce en al menos aproximadamente 20 %. Aún en otras modalidades, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el valor inicial no tratado se reduce en al menos aproximadamente 30 %. Aún en modalidades adicionales, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el valor inicial no tratado se reduce en al menos aproximadamente 40 %. En otras modalidades, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el inicio no tratado se reduce en al menos aproximadamente 50 %. En modalidades adicionales, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el valor inicial no tratado se reduce en al menos aproximadamente 60 %. Aún en otras modalidades, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el valor inicial no tratado se reduce en al menos aproximadamente 70 %. Aún en modalidades adicionales, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el valor inicial no tratado se reduce en al menos aproximadamente 80 %. En otras

modalidades, la concentración de Phe en sangre de un sujeto en comparación con el inicio no tratado se reduce en al menos aproximadamente 90 %. La concentración de Phe de un sujeto puede determinarse mediante análisis de sangre, y los métodos para medir tales niveles se conocen en la técnica. En algunas modalidades, la reducción de la concentración de Phe lograda mediante el uso de compuestos de la descripción se obtiene junto con el

5 sujeto que gestiona activamente su ingesta de Phe en la dieta. En otras modalidades, la reducción de la concentración de Phe se obtiene junto con el sujeto que mantiene una dieta restringida a Phe.

En algunas modalidades, un sujeto se trata con compuestos de la descripción o una

10 composición farmacéutica que comprende compuestos de la descripción. El compuesto se administra en una cantidad suficiente para estabilizar la proteína PAH, o para reducir la concentración de fenilalanina en sangre en un sujeto, o sus combinaciones en el sujeto.

En modalidades adicionales, el sujeto es un paciente humano, tal como un adulto humano de más de 18 años de edad que necesita tratamiento. En otras modalidades más, el

15 paciente humano es un niño humano menor de 18 años. En otras modalidades más, el paciente humano es un niño humano de entre 12 y 18 años. En otras modalidades más, el paciente humano es un niño humano menor de 12 años. En cualquiera de las modalidades, el sujeto tiene fenilcetonuria (PKU), opcionalmente PKU clásica o PKU grave. En algunas modalidades, el sujeto tiene una concentración de Phe en sangre mayor que

20 aproximadamente 600 μM antes de la administración de un compuesto de la descripción o una composición farmacéutica que comprende compuestos de la descripción. En otras modalidades, la concentración de Phe en sangre del sujeto antes de la administración es mayor que aproximadamente 700 μM . En modalidades adicionales, la concentración de Phe en sangre del sujeto antes de la administración es mayor que aproximadamente 800

μM . Aún en modalidades adicionales, la concentración de Phe en sangre del sujeto antes de la administración es mayor que aproximadamente $900 \mu\text{M}$. Aún en otras modalidades, la concentración de Phe en sangre del sujeto antes de la administración es mayor que aproximadamente $1000 \mu\text{M}$. En modalidades adicionales, la concentración de Phe en sangre del sujeto antes de la administración es mayor que aproximadamente $1100 \mu\text{M}$. En otras modalidades, la concentración de Phe en sangre del sujeto antes de la administración es mayor que aproximadamente $1200 \mu\text{M}$.

Los presentes métodos también abarcan administrar un agente terapéutico adicional al sujeto además de los compuestos de la descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de fármacos conocidos como útiles en una proteína PAH mutante estabilizante y/o en la reducción de las concentraciones de Phe en sangre. El agente terapéutico adicional es diferente de los compuestos de la descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es sapropterina o sepiapterina. En otras modalidades, el agente terapéutico adicional es un suplemento nutricional. Los suplementos nutricionales que pueden usarse incluyen aquellos que contienen aminoácidos y otros nutrientes. En modalidades adicionales, el complemento nutricional contiene aminoácidos neutros grandes tales como leucina, tirosina, triptófano, metionina, histidina, isoleucina, valina, treonina. En otras modalidades, el complemento nutricional contiene tirosina. En modalidades adicionales, el complemento nutricional contiene glucomacropéptido de caseína, es decir, un péptido de leche naturalmente libre de Phe en su forma pura. En otras modalidades, el agente terapéutico adicional es un sustrato enzimático o cofactor enzimático. En otras modalidades más, el sustrato o cofactor enzimático es tetrahidrobiopterina. En otras modalidades, el agente terapéutico adicional es un análogo de biopterina. En modalidades adicionales, el agente terapéutico adicional es un

bioterapéutico, biótico sintético, microbiota o probiótico. Aún en otras modalidades, el gen bioterapéutico, biótico sintético, microbiota o probiótico contiene un gen de fenilalanina amoniaco liasa (PAL) modificado genéticamente, tal como E. coli Nissle PAL. Los ejemplos de bioterapéuticos de E. coli Nissle PAL modificados genéticamente incluyen SYN1934 y SYN1618, y similares. Aún en modalidades adicionales, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de un transportador de aminoácidos. En algunas modalidades, el transportador de aminoácidos es B⁰AT1 (también denominado SLC6A19), y el agente terapéutico adicional es un inhibidor de SLC6A19. Los ejemplos de inhibidores de SLC6A19 incluyen nimesulida, benztropina, NSC63912, NSC22789, cinromida, CB3, E62, JNT-517 y similares.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la descripción y los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse de manera simultánea o secuencial para lograr el efecto deseado. Además, los compuestos de la descripción y el agente terapéutico adicional pueden administrarse en una única composición o dos composiciones separadas. El agente terapéutico adicional se administra en una cantidad para proporcionar su efecto terapéutico deseado. El rango de dosificación efectivo para cada agente terapéutico adicional se conoce en la técnica, y el agente terapéutico adicional se administra a un individuo que lo necesita dentro de tales rangos establecidos.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la descripción y los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse juntos como una dosis unitaria o por separado como dosis multiunidad, en donde los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se administran antes del agente terapéutico adicional o viceversa. Pueden administrarse una o más dosis de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción y/o una o más dosis de los agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la descripción también pueden

administrarse secuencial o concurrentemente con técnicas no farmacológicas. En algunas modalidades, el paciente usa técnicas no farmacológicas para mantener niveles de Phe más bajos. En otras modalidades, la técnica no farmacológica es administrar una dieta que es baja en Phe. Un experto en la técnica podría determinar qué tipo de dieta mantendría niveles apropiados de Phe. En algunas modalidades, una dieta de fenilamina que contiene aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg/día (pacientes de 10 años o menos) de Phe o menos de aproximadamente 600 mg/día (pacientes mayores de 10 años). En otras modalidades, la dieta puede incluir restringir o eliminar uno o más alimentos con alto contenido de Phe, tales como soja, claras de huevo, gambas, pechuga de pollo, espirulina, berro, pescado, frutos secos, pez camarazo, atún, pavo, legumbres y queso cottage bajo en grasa.

Un ejemplo de una dosis está en el rango de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg de compuesto por kg del peso corporal del sujeto por día, en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 7 g/día.

En algunas modalidades, la cantidad con eficacia terapéutica de uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en la presente es una cantidad que es efectiva para estabilizar una proteína PAH mutante descrita en la presente. En otras modalidades, la cantidad con eficacia terapéutica de uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en la presente es una cantidad que es efectiva para reducir las concentraciones de fenilalanina en sangre.

A menos que se indique lo contrario, las cantidades de los compuestos descritos en la presente se exponen sobre una base libre. Es decir, las cantidades indican la cantidad del

compuesto administrado, exclusivo de, por ejemplo, solvente o contraiones (tal como en sales farmacéuticamente aceptables).

Composiciones farmacéuticas

- 5 La descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la descripción y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los métodos de la presente descripción pueden llevarse a cabo mediante la administración de compuestos de la descripción como el compuesto puro o como una composición farmacéutica. La administración de una composición farmacéutica, o compuesto puro de la
- 10 descripción, puede realizarse en cualquier período de tiempo según lo determine el médico asistente. Típicamente, las composiciones farmacéuticas no contienen compuestos tóxicos, cancerígenos o mutagénicos que causarían una reacción adversa cuando se administran. Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en donde los compuestos de la descripción se administran en una cantidad efectiva para lograr su propósito previsto. un
- 15 médico individual determina la formulación exacta, la vía de administración y la dosificación. Los compuestos de la descripción pueden administrarse por cualquier vía adecuada, p. ej., por vía oral, bucal, inhalación, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de la punción lumbar, transuretral, nasal, percutáneo, es decir, transdérmica, o parenteral (incluido por vía intravenosa, intramuscular, subcutáneo, intracoronario, intradérmica,
- 20 intramamario, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, inyección intrapulmonar y/o implantación quirúrgica en un sitio particular). La administración parenteral puede lograrse mediante el uso de una aguja y una jeringa o mediante el uso de una técnica de alta presión.
- Los agentes terapéuticamente activos adicionales mencionados anteriormente, uno o más

de los cuales pueden usarse en combinación con compuestos de la descripción, se preparan y administran como se describe en la técnica.

Los compuestos de la descripción pueden administrarse en mezcla con portadores farmacéuticos seleccionados con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente descripción se formulan de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de compuestos de la descripción.

La administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción puede efectuarse mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (que incluye inyección intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante suministro local por sonda o stent o mediante inhalación.

Los compuestos también pueden administrarse por vía intraadiposa o intratecal.

La cantidad del compuesto o composición farmacéutica administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico prescriptor. La dosis deseada puede administrarse en una dosis única, o como dosis múltiples administradas a rangos apropiados, por ejemplo, como una, dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En algunas modalidades, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente son efectivos en un amplio rango de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de adultos humanos, las formas de dosificación que contienen de aproximadamente 0.01 a 2000 mg de un compuesto descrito en la presente por día son ejemplos de formas de dosificación que

pueden usarse. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico asistente. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango mencionado anteriormente pueden ser

5 más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, por ejemplo, al dividir tales dosis más grandes en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción se administra en una dosis única. Típicamente, tal administración será mediante una forma de dosificación oral sólida tal como comprimido o cápsula. Sin embargo, pueden usarse otras vías según sea apropiado. Una

10 dosis única de un compuesto también puede usarse para el tratamiento de una afección aguda.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción puede administrarse en múltiples dosis. La dosificación puede ser aproximadamente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más

15 de seis veces al día. En otra modalidad, un compuesto descrito en la presente y otro agente terapéutico se administran juntos aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. La administración de los compuestos descritos en la presente puede continuar durante el tiempo que sea necesario. En algunas modalidades, un compuesto se administra de forma crónica de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

Una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la descripción puede administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes terapéuticos que tienen servicios similares, que incluyen vías rectales, bucales, intranasales y transdérmicas, mediante inyección intraarterial,

20 intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como un

inhalante.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para la administración tópica como ungüento o crema o para la administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá uno o más portadores o excipientes farmacéuticos convencionales y un compuesto descrito en la presente como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones del compuesto de la descripción en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden amortiguarse adecuadamente, si se desea.

Composiciones farmacéuticas para administración oral

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica para administración oral que contiene un compuesto de la descripción y excipientes farmacéuticos adecuados para administración oral.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad efectiva de un compuesto de la descripción; opcionalmente (ii) una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico; y (iii) un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En algunas modalidades, la composición contiene además: (iv) una cantidad efectiva de un tercer agente terapéutico.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica adecuada para el consumo oral. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la descripción, adecuado para administración oral, pueden presentarse en formas de dosificación discretas, tales como cápsulas, sobres o tabletas, o en líquidos o aerosoles, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente activo en forma de polvo o gránulos, solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto de la descripción con el portador, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima del compuesto de la descripción con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la presentación deseada. Por ejemplo, una tableta puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente tal como, pero sin limitarse a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, y/o un agente dispersante o activo superficial. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse mediante moldeo en una máquina adecuada una mezcla del Compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Esta descripción abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden un compuesto de la descripción como ingrediente activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (por ejemplo, 5 %) en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular

el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación que contienen un compuesto de la descripción pueden prepararse mediante el uso de ingredientes anhidros o que contienen

5 baja humedad y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que contienen un compuesto de la descripción que contiene lactosa pueden hacerse anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. En

10 consecuencia, las composiciones anhidras pueden envasarse mediante el uso de materiales conocidos para evitar la exposición al agua de manera que puedan incluirse en kits de vademécum adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plástico o similares, recipientes de dosis unitaria, paquetes tipo blíster y paquetes de tiras.

15 El compuesto de la descripción pueden combinarse en una mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas en dependencia de la forma de preparación deseada para la administración. Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales puede emplearse

20 como portadores, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (como suspensiones, soluciones, y elixires) o aerosoles; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, y agentes desintegrantes pueden usarse en el caso de preparaciones sólidas

orales, en algunas modalidades sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los portadores adecuados incluyen polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

- 5 Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio,
- 10 carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, y sus mezclas. Los ejemplos de rellenos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina silicificada,
- 15 celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas.

Los desintegrantes pueden usarse en las composiciones de la descripción para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso.

- Demasiada cantidad de un desintegrante puede producir tabletas que pueden desintegrarse
- 20 en el frasco. Demasiado poco puede ser insuficiente para que ocurra la desintegración y puede alterar por lo tanto la velocidad y extensión de liberación del/de los ingrediente(s) activos de la forma de dosificación. Por lo tanto, una cantidad suficiente de desintegrante que no es ni demasiado poca ni excesiva para alterar perjudicialmente la liberación del/de los ingrediente(s) activos puede usarse para formar las formas de dosificación de los

compuestos descritos en la presente. La cantidad de desintegrante usada puede variar en base al tipo de formulación y el modo de administración, y puede ser fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, o aproximadamente de 1 a aproximadamente 5 por ciento en

5 peso de desintegrante, puede usarse en la composición farmacéutica. Los desintegrantes que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato sódico, patata o almidón de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado,
10 otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o sus mezclas.

Los lubricantes que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco,

15 aceite vegetal hidrogenado (*p. ej.*, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, o sus mezclas. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice de siloide, un aerosol coagulado de sílice sintética, o sus mezclas. Puede añadirse opcionalmente un lubricante, en una cantidad de menos de
20 aproximadamente 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el ingrediente activo en el mismo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o colorantes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con tales diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y

varias de sus combinaciones.

Las tabletas pueden estar sin recubrimiento o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Los tensioactivos que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos hidrofílicos, tensioactivos lipofílicos, y sus mezclas. Es decir, puede emplearse una mezcla de tensioactivos hidrofílicos, puede emplearse una mezcla de tensioactivos lipofílicos, o puede emplearse una mezcla de al menos un tensioactivo hidrofílico y al menos un tensioactivo lipofílico.

Un tensioactivo hidrófilo adecuado puede tener generalmente un valor de HLB de al menos 10, mientras que los tensioactivos lipofílicos adecuados pueden tener generalmente un valor de HLB de 0 o menos de aproximadamente 10. Un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofiliidad relativa e hidrofobicidad de compuestos anfifílicos no iónicos es el equilibrio hidrofílico-lipofílico ("valor HLB"). Los tensioactivos con valores de HLB más bajos son más lipofílicos o hidrofóbicos, y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB más altos son más hidrofílicos, y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas.

Los tensioactivos hidrofílicos generalmente se consideran que son aquellos compuestos que tienen un valor de HLB mayor que aproximadamente 10, así como también compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los cuales la escala de HLB no es generalmente aplicable. De manera similar, los tensioactivos lipofílicos (es decir, hidrofóbicos) son compuestos que tienen un valor de HLB igual o menor que aproximadamente 10. Sin embargo, el valor de HLB de un tensioactivo es simplemente una guía aproximada generalmente usada para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas.

Los tensioactivos hidrofílicos pueden ser iónicos o no iónicos. Los tensioactivos iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; derivados de glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de estos; lisofosfolípidos y derivados de estos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono- y di-acetilados de mono- y di-glicéridos; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos; y sus mezclas.

Dentro del grupo mencionado anteriormente, los tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo, lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de estos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácidos tartáricos mono y diacetilados de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de ácidos cítricos de mono y diglicéridos; y sus mezclas.

Los tensioactivos iónicos también ser las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina,

- fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lácticos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, lactilato de estearoil, monoglicéridos succinilados,
- 5 ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleado, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, sulfato de teracecilo, docusato, carnitinas de lauroilo, carnitinas de palmitoilo, miristoil carnitinas, y sales y sus mezclas.
- 10 Los tensioactivos no iónicos hidrofílicos pueden incluir, pero no se limitan a, alquilglucósidos; alquilamaltósidos; alquiltioglucoídos; macroglicéridos laurílicos; éteres de polioxialquilenos alquilo tales como éteres de polietilenglicol alquilo; polioxialquilenos alquilfenoles tales como polietilenglicol alquilfenoles; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilfenol tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de
- 15 ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilenos sorbitán tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; productos de transesterificación hidrofílicos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos, y esteroides; esteroides de
- 20 polioxietileno, derivados, y análogos de estos; vitaminas polioxietiladas y derivados de estas; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y sus mezclas; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán y productos de transesterificación hidrofílicos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales, y aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol,

sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol, o un sacárido.

Otros tensioactivos hidrófilos no iónicos incluyen, entre otros, laurato de PEG-10, laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG-20, trioleato de glicerilo de PEG-25, dioleato de PEG-32, laurato de glicerilo de PEG-20, laurato de glicerilo de PEG-30, estearato de glicerilo de PEG-20, oleato de glicerilo de PEG-20, oleato de glicerilo de PEG-30, laurato de glicerilo de PEG-30, laurato de glicerilo de PEG-40, aceite de palmiste de PEG-40, aceite de ricino hidrogenado de PEG-50, aceite de ricino de PEG-40, aceite de ricino de PEG-35, aceite de ricino de PEG-60, aceite de ricino hidrogenado de PEG-40, aceite de ricino hidrogenado de PEG-60, aceite de maíz de PEG-60, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-8, laurato de poligliceril-10, colesterol de PEG-30, fitoesterol de PEG-25, estero de soja de PEG-30, trioleato de PEG-20, oleato de sorbitán de PEG-40, laurato de sorbitán de PEG-80, polisorbato 20, polisorbato 80, éter laurílico de POE-9, éter laurílico de POE-23, éter oleílico de POE-10, éter oleílico de POE-20, éter estearílico de POE-20, succinato de tocoferilo de PEG-1000, colesterol de PEG-24, poligliceril-10-oleato, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie de nonil fenol PEG 10-100, serie de octil fenol de PEG 15-100 y poloxámeros.

Los tensioactivos lipofílicos adecuados incluyen, a modo de ejemplo únicamente: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos de alcohol más bajos; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán;

esteroles y derivados del esteroles; esteroides polioxiethylados y derivados del esteroles; éteres de polietilenglicol alquilo; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono- y di-glicéridos; productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales

5 hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas solubles en aceite/derivados vitamínicos; y sus mezclas. Dentro de este grupo, los tensioactivos lipofílicos preferidos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y sus mezclas, o son productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, y
10 triglicéridos.

En una modalidad, la composición puede incluir un solubilizador para asegurar una buena solubilización y/o disolución del Compuesto de la descripción y para minimizar la precipitación del Compuesto de la descripción. Esto puede ser importante para las composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. También
15 puede añadirse un solubilizador para aumentar la solubilidad del fármaco hidrofílico y/u otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición como una solución o dispersión estable u homogénea.

Los ejemplos de solubilizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente: alcoholes y polioles, tal como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiol e isómeros de estos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutol, isosorburo de dimetilo, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicol que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tal como éter de PEG de alcohol

tetrahidrofurfurílico (gliofurol) o metoxi PEG; polietilenglicol 660 12-hidroxiestearato, amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxiálquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactámico, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, tributilcitrato, trietilcitrato de acetilo, citrato de acetilo tributilo, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de esta, δ -valerolactona e isómeros de esta, β -butirolactona e isómeros de esta; y otros solubilizadores conocidos en la técnica, tal como dimetilacetamida, isosorburo de dimetilo, N-metilpirrolidonas, monooctanoína, éter monoetilo de dietilenglicol, y agua.

También pueden usarse mezclas de solubilizadores. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, glucofurol, transcutole, propilenglicol e dimetil isosorbida.

Los solubilizadores particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100 a aproximadamente 8000 g/mol, glicofurol y propilenglicol.

La cantidad de solubilizador que puede incluirse no se limita particularmente. La cantidad de un solubilizador dado puede limitarse a una cantidad bioaceptable, que puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizadores muy por encima de las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, con el exceso de solubilizador eliminado antes de proporcionar la composición a un sujeto mediante el uso de técnicas convencionales, tales como la destilación o evaporación. Por lo tanto, si está presente, el

- solubilizador puede estar en una relación en peso de menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 25 %, menos de aproximadamente 50 %, aproximadamente 100 % o hasta menos de aproximadamente 200 % en peso, en base al peso combinado del fármaco, y otros excipientes. Si se desea, también pueden usarse cantidades muy
- 5 pequeñas de solubilizador, tal como menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 2 %, menos de aproximadamente 1 % o incluso menos. Típicamente, el solubilizador puede estar presente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 %, más típicamente menos de aproximadamente 5 % a menos de aproximadamente 25 % en peso.
- 10 La composición puede incluir además uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos y excipientes incluyen, entre otros, recubrimientos de película, desatascadores, agentes antiespumantes, agentes amortiguadores, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tonicificantes, saborizantes, colorantes, odorantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes,
- 15 rellenos, plastificantes, lubricantes y sus mezclas.

Composiciones farmacéuticas para inyección

- En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto descrito en la presente y excipientes farmacéuticos adecuados para inyección. Los componentes y cantidades de agentes en las composiciones
- 20 son como se describe en la presente.

Las formas en las que las composiciones de la descripción pueden incorporarse para su administración mediante inyección incluyen suspensiones o emulsiones acuosas o de aceite. Tales composiciones pueden comprender aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, elixires que contienen manitol o dextrosa,

agua estéril y vehículos farmacéuticos similares.

Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de estos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales.

5 La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, para el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede producirse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosa, y similares.

10 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de la descripción en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios otros ingredientes como se enumera anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión

15 básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, ciertos métodos de preparación convenientes son técnicas de secado al vacío y secado por congelación que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada estéril de este.

20 **Otras composiciones farmacéuticas**

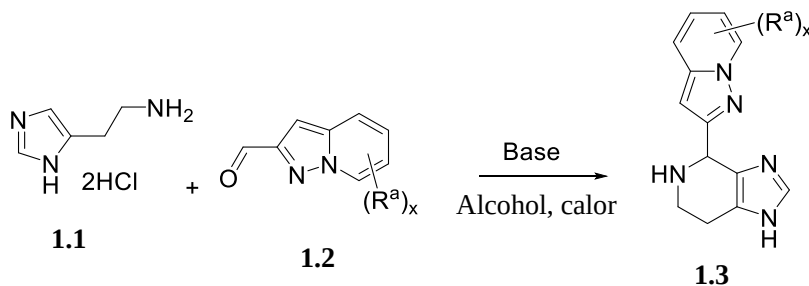
Las composiciones farmacéuticas también pueden prepararse a partir de las composiciones descritas en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración tópica, sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural o intraespinal. Las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas se

conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Truutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., Principles of Drug Action, Tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Novena edición, McGraw Hill, 2004; Goodman y Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima edición, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.^a Ed., Lippincott William y Wilkins, 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Treinta y segunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999); todos los cuales se incorporan como referencia en la presente en su totalidad.

Síntesis de compuestos de la descripción

Los compuestos de la descripción pueden prepararse mediante métodos descritos en los esquemas, procedimientos y Ejemplos generales establecidos dentro de, y mediante métodos relacionados conocidos en la técnica, que incluyen los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente PCT núms. WO2023/164235, WO2023/164234, WO2023/164236, WO2023/164233 y WO2023/164237.

Esquema general 1: Preparación del Intermediario de Fórmula 1.3

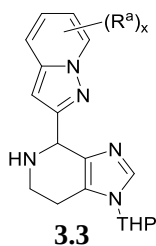


Los intermediarios de Fórmula 1.3 (en donde cada R^a es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆ y x es de 0 a 5) se obtuvieron a través de la reacción de Pictet-Spengler mostrada en el

Esquema general 1. Una amina de Fórmula 1.1 y un aldehído de Fórmula 1.2 se hicieron reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de sodio, un solvente alcohólico tal como etanol o metanol, y se calentaron para proporcionar la amina central de Fórmula 1.3. En la medida en que se forma un subproducto de la imina durante la reacción de Pictet-Spengler, el subproducto de la imina puede convertirse en la amina central de Fórmula 1.3 mediante la reacción con borohidruro de sodio en un solvente alcohólico (por ejemplo, metanol o etanol). La amina central de Fórmula 1.3 puede usarse entonces en reacciones de sustitución nucleófila (ver los Esquemas generales 2, 4, 6 y 8) o Buchwald u otras reacciones de acoplamiento cruzado similares (ver el Esquema general 3). La amina central de Fórmula 1.3 también puede separarse en sus enantiómeros R y S (por ejemplo, el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración R o en la configuración S) a través de la separación SFC, y luego uno o ambos enantiómeros pueden reaccionar adicionalmente por separado en sustitución nucleófila o Buchwald u otras reacciones de acoplamiento cruzado similares de acuerdo con los Esquemas generales 2 a 4, 6 y 8.

Esquema general 2: Reacciones de sustitución nucleófila

Como se muestra en los Métodos A a F, un haluro de heteroarilo sustituido opcionalmente se acopló a la amina de Fórmula 1.3 mediante el uso de una reacción de sustitución nucleófila en condiciones básicas, tales como DIPEA o TEA, para proporcionar un compuesto racémico que luego se separó en sus enantiómeros a través de la separación SFC. Alternativamente, una amina de Fórmula 3.3,



, preparada de acuerdo con el Esquema general 3 más abajo, también

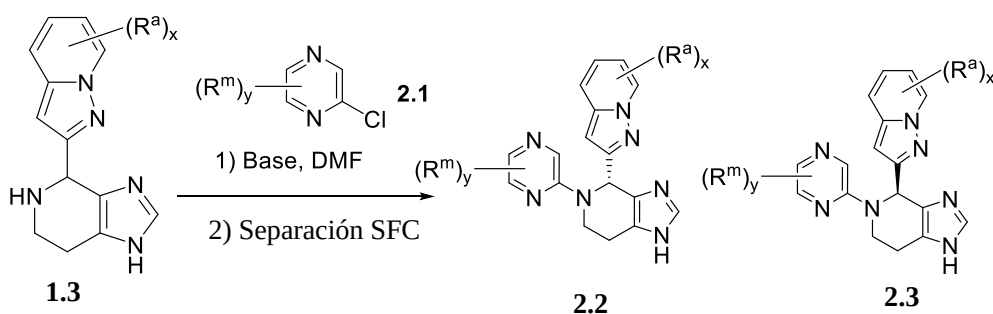
5 puede usarse en las reacciones de sustitución nucleófila, seguida de la desprotección del grupo protector de tetrahidropiraniolo (THP) en condiciones ácidas. Alternativamente, el enantiómero R- o S- de la amina de Fórmulas 1.3 y 3.3 (por ejemplo, el átomo de carbono estereogénico del imidazopiridinilo está en la configuración R o la configuración S) también puede usarse por separado en las

10 reacciones de sustitución nucleófila descritas en la presente.

Como se muestra en el Método A, la amina central de Fórmula 1.3 puede hacerse reaccionar con un pirazinilo opcionalmente sustituido de Fórmula 2.1 (en donde cada R^m puede ser independientemente ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxi(alquilo), halo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo, oxo, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ o L-R^1

15 como se define en la presente; e y es 0, 1 o 2) en una reacción de sustitución nucleófila, seguido de separación SFC para proporcionar enantiómeros de Fórmulas 2.2 y 2.3.

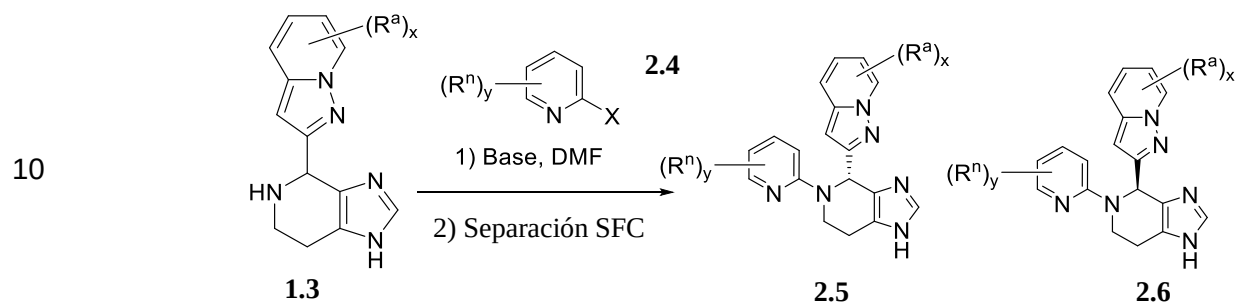
Método A



Como se muestra en el Método B, la amina central de Fórmula 1.3 puede hacerse

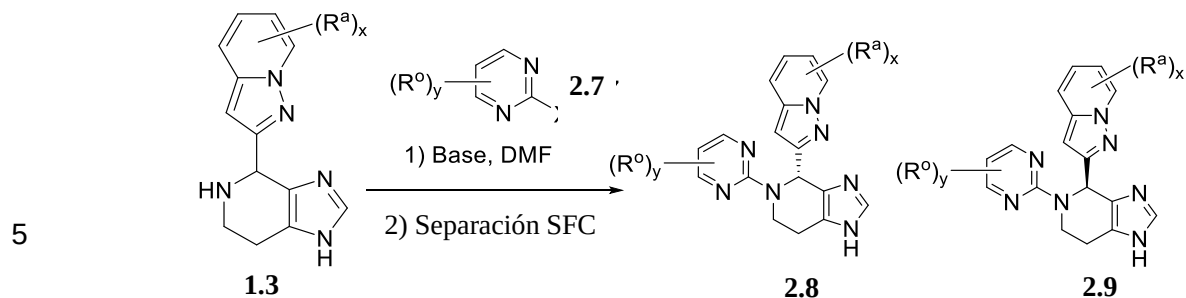
reaccionar con un piridinilo opcionalmente sustituido de Fórmula 2.4 (en donde cada R^n puede ser independientemente ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxi(alquilo), halo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo, oxo, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ o L-R^1 como se define en la presente; y es 0, 1 o 2, y X es Cl o F) en una reacción de sustitución nucleófila, seguida de separación SFC para proporcionar enantiómeros de Fórmulas 2.5 y 2.6.

Método B

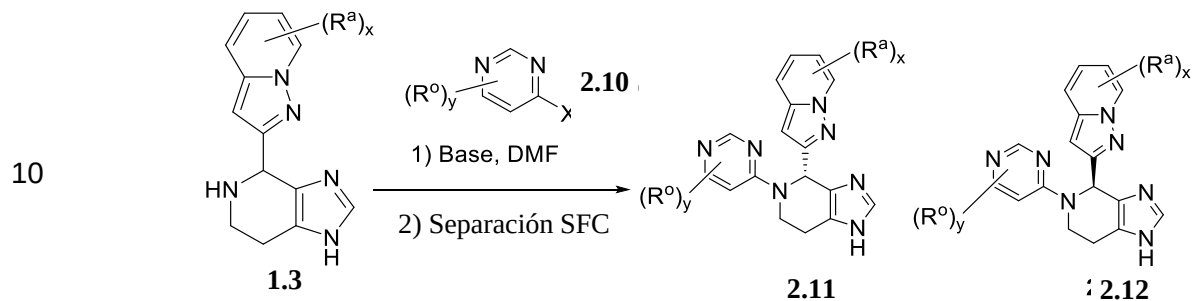


Como se muestra en los Métodos C1 y C2, la amina central de Fórmula 1.3 puede hacerse reaccionar con un pirimidinilo opcionalmente sustituido de Fórmula 2.7 o Fórmula 2.10 (en donde cada R^0 puede ser independientemente ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, halo, cicloalquilo, halo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo})$, o L-R^1 como se define en la presente; y es 0, 1 o 2; y X es Cl o F) en una reacción de sustitución nucleófila, seguido de SFC separación para proporcionar enantiómeros de Fórmulas 2.8, 2.9, 2.11 y 2.12.

Método C1

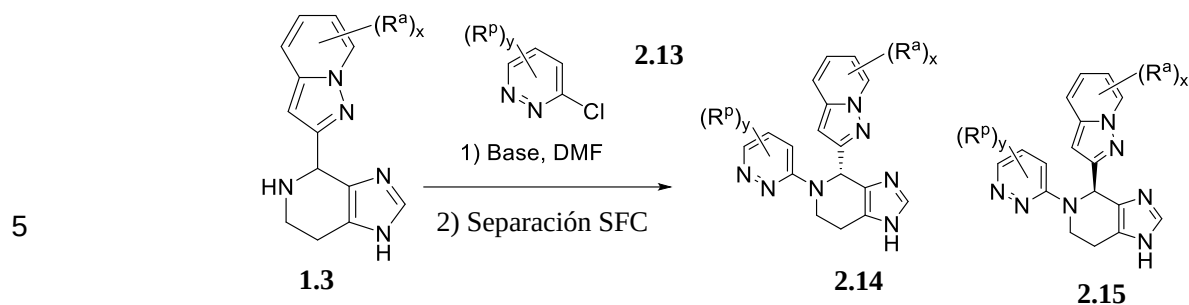


Método C2

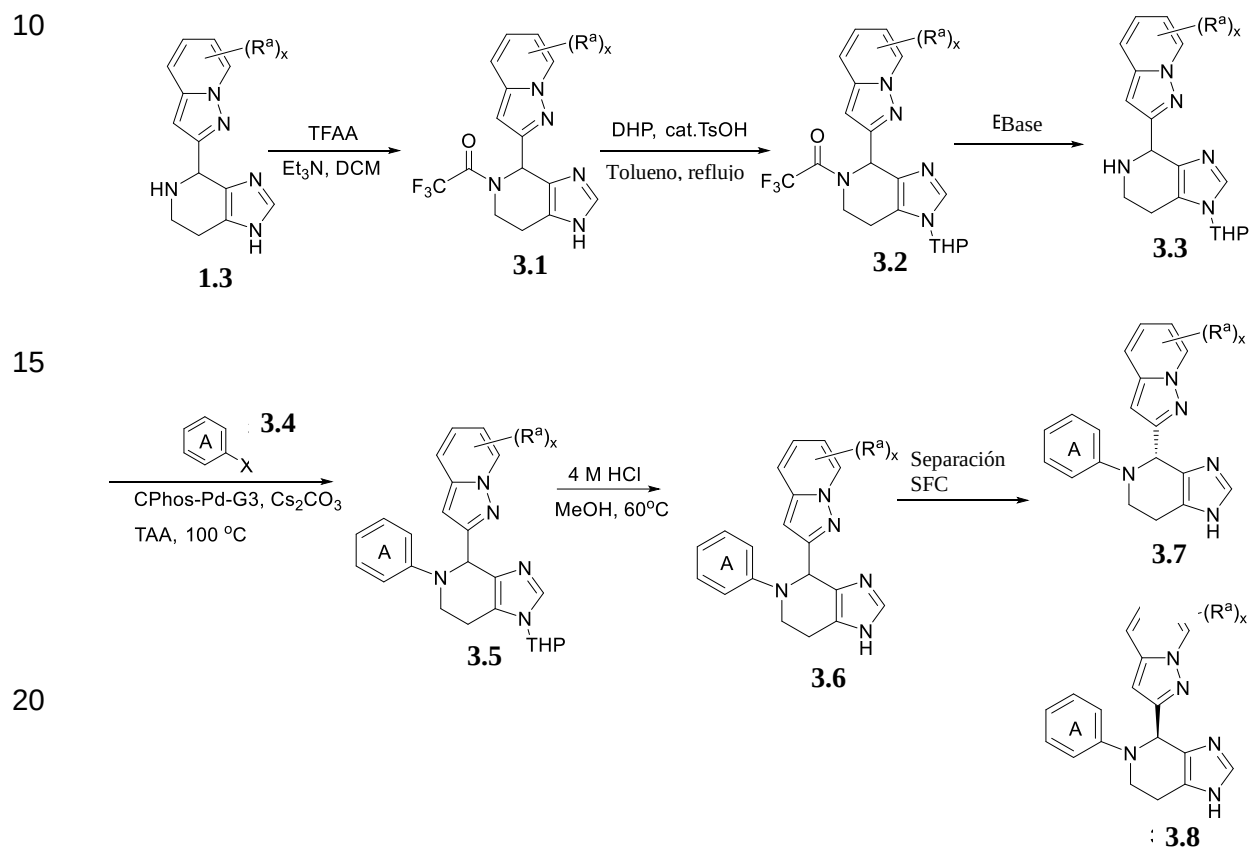


Como se muestra en el Método D, la amina central de Fórmula 1.3 puede hacerse reaccionar con un piridazinilo opcionalmente sustituido de Fórmula 2.13 (en donde cada R^p puede ser independientemente ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo, -CO₂(alquilo C₁-C₆) o L-R¹ como se define en la presente; e y es 0, 1 o 2) en una reacción de sustitución nucleófila, seguido de separación SFC para proporcionar enantiómeros de Fórmulas 2.14 y 2.15.

Método D



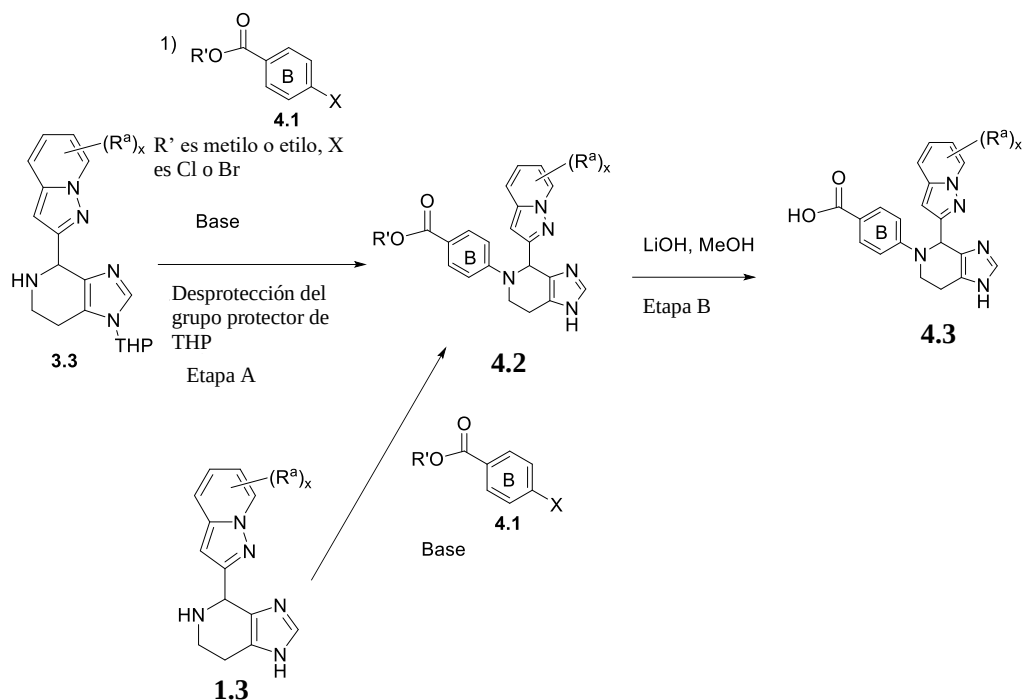
Esquema general 3: Reacciones de acoplamiento cruzado o de Buchwald



Como se muestra en el Esquema general 3, la amina central de fórmula 1.3 puede protegerse con un grupo protector de trifluoroacetilo (TFA) mediante reacción con

- anhídrido trifluoroacético y una base tal como trietilamina para proporcionar compuestos de fórmula 3.1. Uno de los átomos de nitrógeno de imidazol en el compuesto de Fórmula 3.1 está protegido con un grupo protector de THP mediante la reacción con DHP y una cantidad catalítica de un ácido tal como TsOH para
- 5 proporcionar compuestos de Fórmula 3.2. El grupo protector de TFA en un compuesto de Fórmula 3.2 puede eliminarse después mediante reacción con una base tal como NaOH 1M en THF o K_2CO_3 en MeOH para proporcionar un compuesto de Fórmula 3.3. Un haluro de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido de Fórmula 3.4 (en donde el anillo A representa un heteroarilo de 6 miembros tal
- 10 como un pirazinilo, un piridinilo, un pirimidinilo, o un piridazinilo y X^1 es Br, Cl, o I) puede instalarse mediante el uso de acoplamiento Buchwald o condiciones de acoplamiento cruzado conocidas en la técnica, tal como mediante el uso de un catalizador de paladio (por ejemplo, CPhos-Pd-G3, $Pd(OAc)_2$, o $Pd(dppf)Cl_2$), y una base tal como Cs_2CO_3 , para proporcionar compuestos de Fórmula 3.5. El grupo
- 15 protector de THP en compuestos de Fórmula 3.5 puede eliminarse en condiciones ácidas tales como HCl 4M en MeOH, TsOH en THF/agua o PPTS en etanol para proporcionar compuestos racémicos de Fórmula 3.6. Los compuestos racémicos de Fórmula 3.6 pueden separarse en enantiómeros de Fórmulas 3.7 y 3.8 mediante separación SFC.
- 20 Esquemas generales 4A, 4B y 4C: Reacciones de sustitución nucleófila
- Además de las reacciones de sustitución nucleófila descritas en el Esquema general 2, los compuestos de Fórmula I se prepararon como se expone en los Esquemas generales 4A, 4B y 4C.

Esquema general 4A



En la Etapa A del Esquema general 4A, compuestos de Fórmula 4.2 pueden obtenerse al hacer reaccionar una amina de Fórmula 1.3 o Fórmula 3.3 con un carboxilo de alquilo heteroarilo sustituido con haluro de Fórmula 4.1 (en donde el anillo B es un pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, o piridazinilo heteroarilo) en condiciones de sustitución nucleófila mediante el uso de condiciones básicas, como DIPEA o TEA, seguido de la desprotección del grupo protector de THP cuando se usa una amina de Fórmula 3.3 en condiciones ácidas, como TsOH en THF/agua, Solución de HCL 4M, o PPTS en etanol. Los ejemplos de compuestos de Fórmula 4.1 que pueden usarse en las reacciones en el Esquema general 4A incluyen metil 5-cloropirazina-2-carboxilato, etil 4-cloropirimidina-5-carboxilato, metil 6-cloropicolinato, etil 2-cloro-4-metilpirimidina-5-carboxilato y metil 6-bromopiridazina-3-carboxilato. En la Etapa B del Esquema general 4A, el resto de éster de alquilo de un compuesto de Fórmula 4.2 se escinde a un ácido carboxílico (o sal de litio de este) mediante

la reacción con hidróxido de litio en un solvente alcohólico tal como metanol o etanol para proporcionar un compuesto de Fórmula 4.3.

Como se muestra en las Vías A y B en el Esquema general 4B, el ácido carboxílico (o sal de litio de este) de un compuesto de Fórmula 4.3 puede hacerse reaccionar con varias aminas

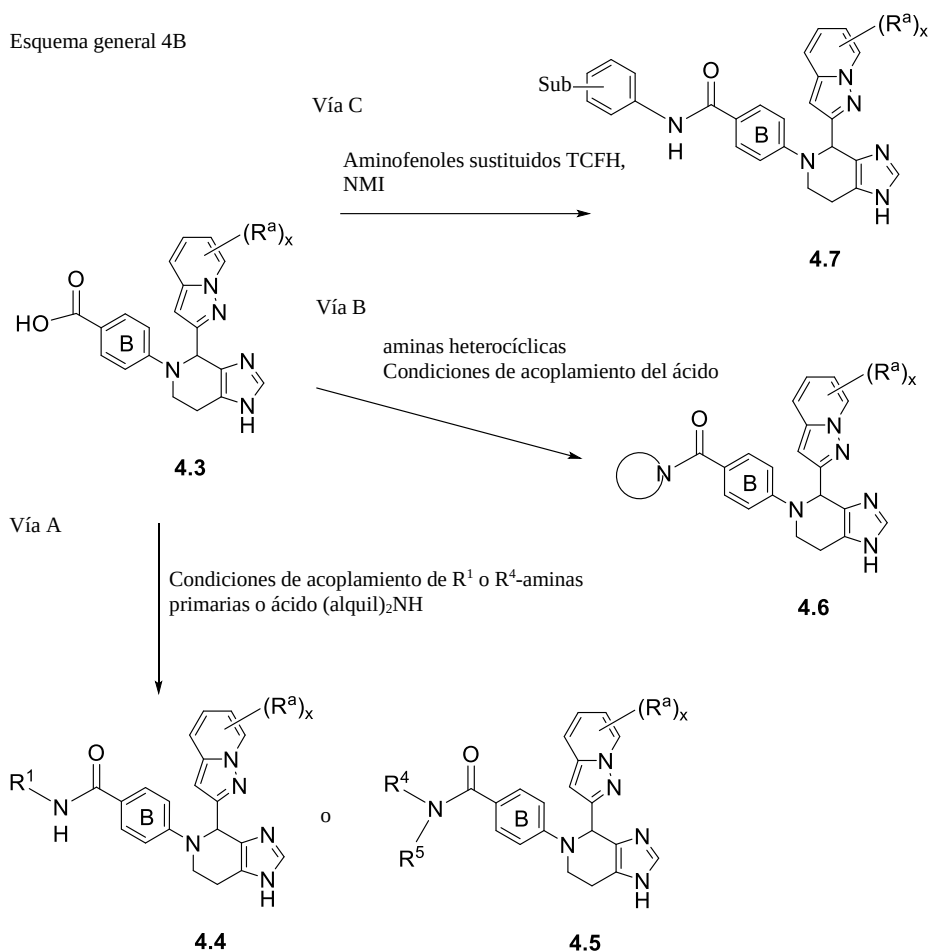
5 (que incluyen las aminas primarias R^1 y R^4 , $(alquil)_2NH$, y las aminas heterocíclicas) mediante el uso de condiciones de acoplamiento ácido conocidas en la técnica, tales como el uso de HATU, T4P, T3P, o EDCI y HOBt junto con una base, tal como DIPEA o TEA, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas para proporcionar compuestos racémicos de Fórmulas 4.4, 4.5 y 4.6. En la Vía C del Esquema general 4B, los aminofenoles

10 sustituidos pueden reaccionar con hexafluorofosfato de N,N,N',N' -tetrametilcloroformamidinio y N -metilimidazol para formar un enlace amida y proporcionar compuestos racémicos de Fórmula 4.7. Los compuestos racémicos de Fórmulas 4.4, 4.5, 4.6 y 4.7 pueden separarse en sus enantiómeros S y R por separación SFC.

15

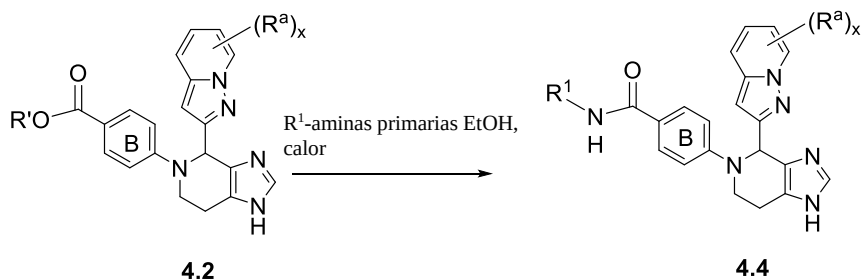
20

Esquema general 4B



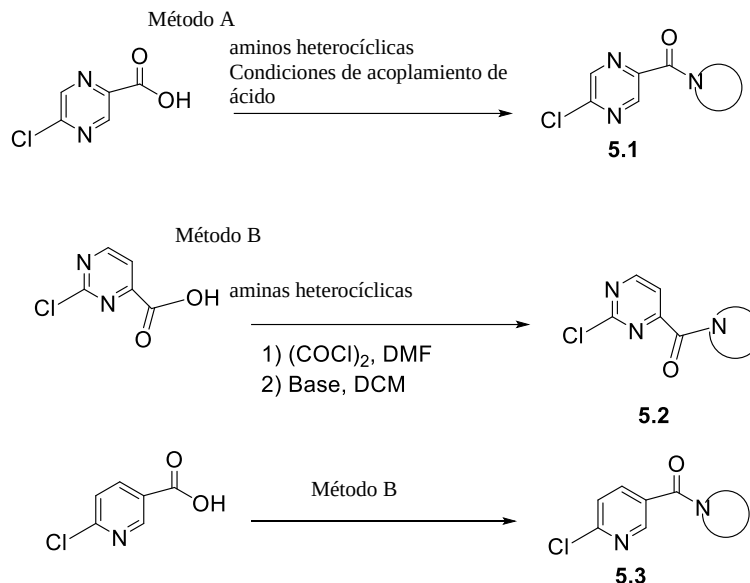
Alternativamente, como se muestra en el Esquema general 4C, los compuestos de carboxilato de Fórmula 4.2 o el enantiómero S o R de este pueden hacerse reaccionar con las aminas primarias R^1 en etanol a temperaturas elevadas para proporcionar compuestos de Fórmula 4.4 o el enantiómero S o R de este.

Esquema general 4C



Esquema general 5: Preparación de los Intermedios de Fórmulas 5.1, 5.2 y 5.3

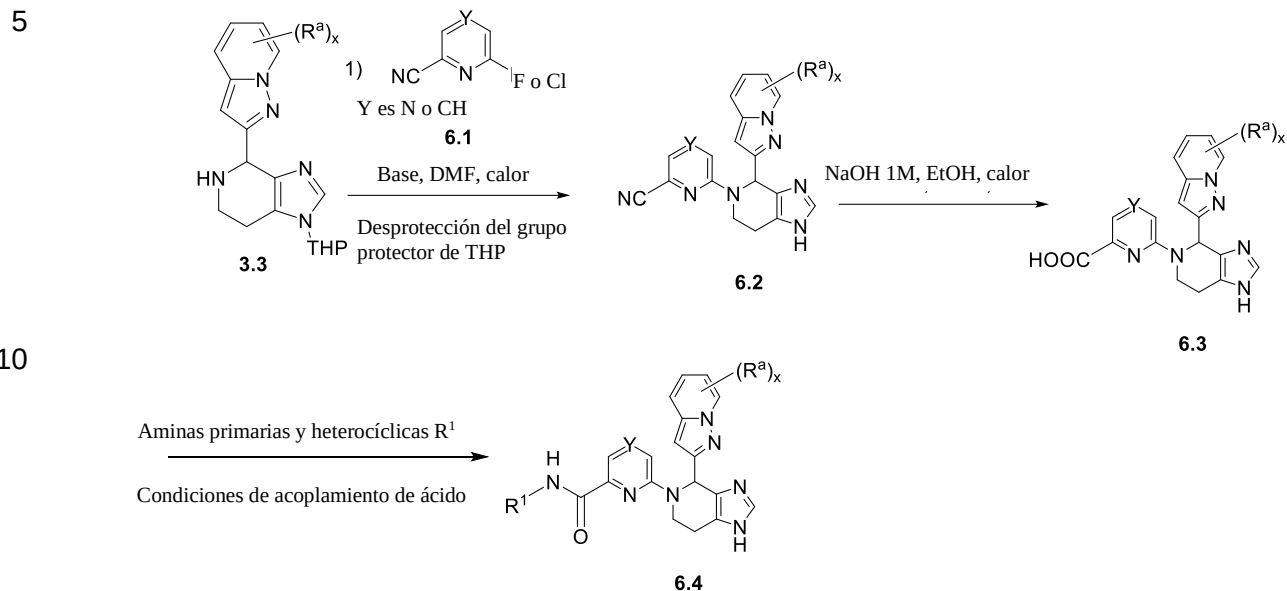
Esquema general 5



Como se muestra en el Esquema general 5, los ácidos heteroarílicos sustituidos con cloro pueden hacerse reaccionar con aminos heterocíclicas para proporcionar compuestos de Fórmulas 5.1, 5.2 y 5.3. Los ejemplos de ácidos carboxílicos de heteroarilo sustituidos con cloro que pueden usarse incluyen ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico, ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico y ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico. En el Método A, el ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico puede hacerse reaccionar con aminos heterocíclicas mediante el uso de condiciones de acoplamiento de ácido conocidas en la técnica, tales como el uso de HATU, T4P, T3P o EDCI y HOBt junto con una base, tal como DIPEA o TEA, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas para proporcionar compuestos de Fórmula 5.1. En el Método B, el ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico puede hacerse reaccionar primero con cloruro de oxalilo y luego con una amina heterocíclica y una base tal como DIPEA o TEA para proporcionar compuestos de Fórmula 5.2. De manera similar, el ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico puede reaccionar como se describe en el Método B para

proporcionar compuestos de Fórmula 5.3. Los compuestos de Fórmulas 5.1, 5.2 y 5.3 pueden usarse en una reacción de sustitución nucleófila para proporcionar compuestos racémicos de Fórmula 4.6 o el enantiómero S o R de este.

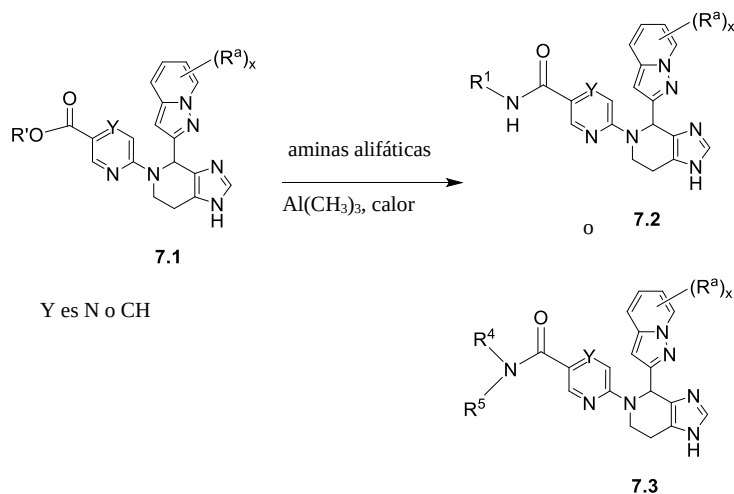
Esquema general 6: Reacciones de sustitución nucleófila



Además de las reacciones de sustitución nucleófila descritas en los Esquemas generales 2 y 4, los compuestos de Fórmula 6.4 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 6. Una amina de Fórmula 3.3 puede hacerse reaccionar en una reacción de sustitución nucleófila con un heteroarilo carbonitrilo sustituido con haluro de Fórmula 6.1 (en donde Y es N o CH) tal como 6-fluoropicolinonitrilo o 6-cloropirazina-2-carbonitrilo y una base tal como DIPEA o TEA a temperaturas elevadas. El grupo protector de THP puede entonces eliminarse en condiciones ácidas, tales como TsOH en THF/agua, solución de HCL 4M, o PPTS en etanol, para proporcionar compuestos de Fórmula 6.2. El resto de ciano de compuestos de Fórmula 6.2 puede hidrolizarse a un resto de ácido carboxílico mediante reacción con solución de hidróxido de sodio 1M en etanol a temperaturas elevadas para proporcionar compuestos de Fórmula 6.3. Los compuestos de Fórmula 6.3 pueden hacerse

reaccionar con aminas primarias R^1 y aminas heterocíclicas mediante el uso de condiciones de acoplamiento ácido conocidas en la técnica, tales como el uso de HATU, T4P, T3P o EDCI y HOBt junto con una base, tal como DIPEA o TEA, para proporcionar compuestos de Fórmula 6.4. Los compuestos racémicos de Fórmula 6.4 pueden separarse en sus enantiómeros S y R mediante el uso de la separación SFC o alternativamente, el enantiómero S o R de un compuesto de Fórmula 3.3 puede usarse en el Esquema general 6.

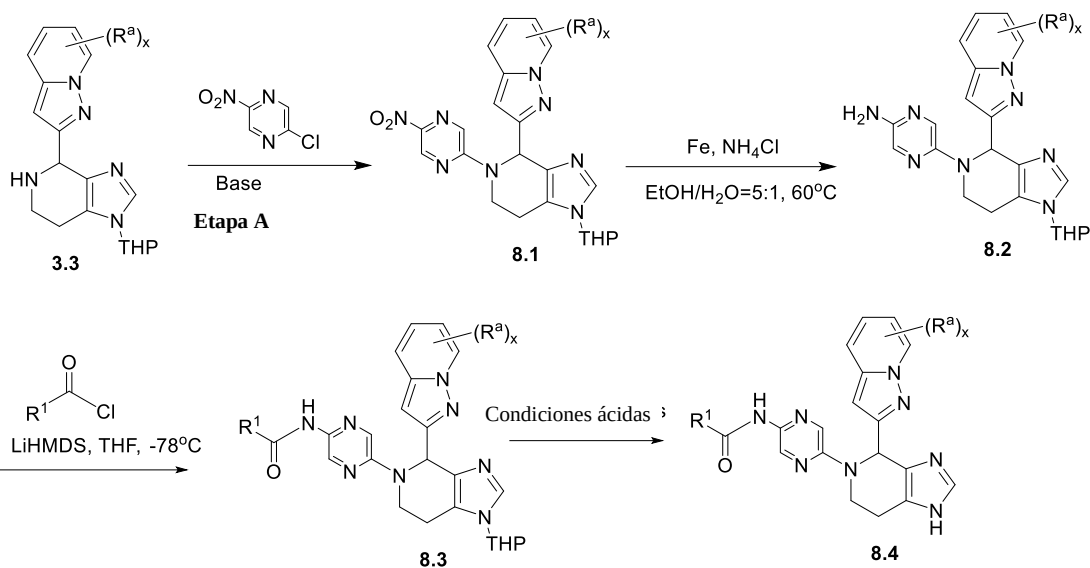
Esquema general 7: Preparación de compuestos de Fórmulas 7.2 y 7.3



Como se muestra en el Esquema general 7, los carboxilatos de Fórmula 7.1 (en donde Y es N o CH) pueden hacerse reaccionar con aminas alifáticas en presencia de trimetilaluminio y temperaturas elevadas para proporcionar compuestos racémicos de Fórmulas 7.2 y 7.3.

Los compuestos racémicos de Fórmulas 7.2 y 7.3 pueden separarse en sus enantiómeros S y R mediante el uso de separación SFC o, alternativamente, el enantiómero S o R de un compuesto de Fórmula 7.1 puede usarse en el Esquema general 7.

Esquema general 8: Preparación de compuestos de Fórmula 8.4



Los compuestos de Fórmula I, en donde L es -C(O)NH- y R¹ se une al resto carbonilo de L, pueden prepararse como se describe en el Esquema general 8. Las aminas de Fórmula 3.3 pueden hacerse reaccionar con 2-cloro-5-nitro-pirazina en una reacción de sustitución nucleófila mediante el uso de una base tal como DIPEA o TEA para proporcionar compuestos de Fórmula 8.1. La fracción de nitro de compuestos de Fórmula 8.1 se reduce mediante el uso de hierro y cloruro de amonio u otro agente reductor conocido en la técnica para proporcionar un compuesto de Fórmula 8.2. Los compuestos de Fórmula 8.2 pueden hacerse reaccionar con un cloruro de ácido R¹ y bis(trimetilsilil)amida de litio para proporcionar compuestos de Fórmula 8.3. El grupo protector de THP en compuestos de Fórmula 8.3 puede eliminarse en condiciones ácidas tales como TsOH en THF/agua, solución de HCL 4M o PPTS en etanol para proporcionar compuestos de Fórmula 8.4. Los compuestos racémicos de Fórmula 8.4 pueden separarse en sus enantiómeros S y R mediante el uso de separación SFC o alternatively, el enantiómero S o R de la amina de Fórmula 3.3 puede usarse en el Esquema general 8.

La presente descripción se comprenderá más plenamente mediante referencia a los

ejemplos descritos en la presente. Sin embargo, los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente descripción.

Lista de abreviaturas y términos:

5	ac.	acuoso
	min	minuto(s)
	h	horas
	ml	mililitro
	μl	microlitro
10	mmol	millimol(es)
	μmol	micromol(es)
	mol	mol(es)
	M	molar
	eq.	equivalentes
15	LCMS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	NMR	resonancia magnética nuclear
	TLC	cromatografía en capa fina
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	SFC	cromatografía de fluido supercrítico
20	sat	saturado
	°C	grados centígrados
	rt	temperatura ambiente
	N ₂	gas nitrógeno
	Hz	hertz

5

10

15

δ	desplazamiento químico
s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
m	multiplete
br	amplio
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete o dobletes
td	triplete de dobletes
dt	doblete de tripletes
CDCl ₃	cloroformo- <i>d</i>
CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆

Solventes y reactivos:

20

DCM	diclorometano
DMAc	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOH	alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
i-PrOH o IPA	isopropanol

5	MeOH	metanol
	TAA	alcohol de terc-amilo o 2-metilbutan-2-ol
	MeCN o ACN	acetonitrilo
	PE	éter de petróleo
	TBME	terc-butil metil éter
10	H ₂ O	agua
	THF	tetrahidrofurano
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	HCl	ácido clorhídrico
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
15	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	TosOH o TsOH	ácido p-toluenosulfónico
	PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
20	KOH	Hidróxido de potasio
	LiOH	hidróxido de litio
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio

5	Et ₃ N o TEA	triethylamina
	DIPEA o DIEA	N,N-diisopropyletilamina
	Py	piridina
	DHP	dihidropirano
	CsF	fluoruro de cesio
10	NH ₃	amoníaco
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeMgBr	bromuro de metilmagnesio
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	NaOMe	metóxido de sodio
15	IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
	t-BuONO	nitrito de terc-butilo
	LiBH ₄	borohidruro de litio
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
20	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3 óxido
	T3P	Anhídrido de ácido propanofosfónico
	T4P	fosfato de 3-[2,6,8-trioxo-9-[(2R,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahidroxipentil]-3H-purin-7-il]propil dihidrógeno
	TCFH	N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato

5	NMI	N-metilimidazol
	Pd/C	Paladio sobre carbón
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
	Pd(dppf)Cl ₂	dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio(II)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
	CPhos-Pd-G3	[(2-diciclohexilfosfina-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencildenacetona)dipaladio (0)
10	Sphos	
	CuI	yoduro de cobre
	CuBr ₂	bromuro de cobre (II)
	H ₂	Gas hidrógeno
	SiO ₂	sílice

15

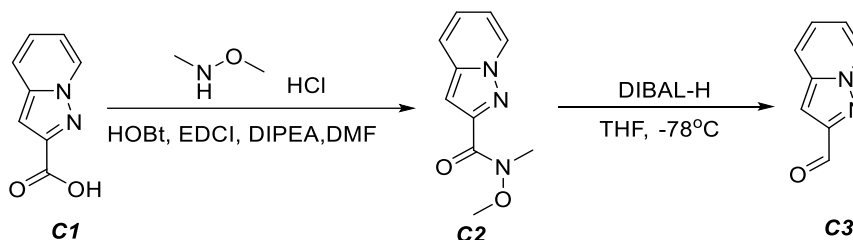
Experimental general

20

En los siguientes ejemplos, los reactivos y solventes se compraron de fuentes comerciales (tales como Alfa, Acros, AstaTech, CombiBlocks, Enamine, Sigma Aldrich, TCI, PharmaBock, Bide Pharmatech Ltd., Accela ChemBio, Aladdin, Shanghai Haohong Pharmaceutical Co., Ltd, Amkchem, Beijing Ouhe Technology Co., Ltd, Haoyuan Chemexpress Co., Ltd, Hualun, Coolpharm, Scochem, Titan, WuXi LabNetwork y Energy Chemical, y se usaron sin purificación adicional a menos que se especifique de cualquier otra manera. La cromatografía flash se realizó en un Combi FlashRf 150 (ISCO) mediante columna con partículas de gel de sílice de malla 100-200 o un Biotage mediante columna con partículas de gel de sílice de malla 200-300. La HPLC se realizó en una cromatografía

de líquidos Agilent 1100 (Agilent, Estados Unidos) o una Shimadzu LC 20/20A o una Shimadzu LC-20AD/LH-40/FRC-40/GX-281 (Shimadzu, Japón). La cromatografía de fluidos supercrítico se realizó en un sistema Waters Prep SFC 150 AP / 150 Mgn /80Q /200 / 350 o un sistema Waters Prep SFC Thar 80 (Waters, Estados Unidos) o un Shimadzu-PRE-UC (Shimadzu, Japón). Las placas de cromatografía de capa fina (TLC) analíticas y preparativas fueron GF 254 (0.25, 0.5 mm de grosor, Anhui Liangchen Silicon Material Co., Ltd., China) o GF 254 (0.15-0.2 mm de grosor, dotang Company o Yucheng Chemical (Shanghai) Co., Ltd, China). Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron en una NMR Bruker AV-400 o NMR Bruker AVIII 500MHz (Bruker, Suiza). Se notificaron cambios químicos en partes por millón (ppm, δ) del campo descendente de tetrametilsilano. Los espectros de masas se administraron con ionización por electropulverización (ESI) a partir de un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters, Estados Unidos). La LC-MS se realizó en un Agilent Prime-6125B/ Agilent LC1260-MS6150/ Agilent LC1260-MS6125B/ Agilent LC1200-MS6110 (Agilent, Estados Unidos) o un Shimadzu LC20-MS2020. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un sintetizador de microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

Intermediario pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído



Etapas: Preparación de N-metoxi-N-metil-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (C2)

A una solución de ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (C1) (12.5 g, 77.1 mmol) y N-metoximetanamina (9.42 g, 96.6 mmol, 1.25 eq, HCl) en DMF (200 ml) se añadió EDCI

(22.17 g, 116 mmol, 1.5 eq), DIPEA (29.89 g, 231 mmol, 40.3 ml, 3 eq) y HOBt (15.63 g, 116 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se comprobó mediante el uso de TLC (PE:EtOAc=1:1). La mezcla de reacción se combinó con la mezcla de reacción de otra reacción realizada mediante el uso de 12.5 g de C1 y se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (200 ml), y la capa orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc=20:1 a 1:1) para dar C2 (30.5 g, 96 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.54 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.16 (ddd, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.86 (td, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H).

Etapas 2: Preparación de pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído (C3)

A una solución de N-metoxi-N-metil-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (C2) (15 g, 73.1 mmol) en THF (150 ml) se añadió DIBAL-H (1 M, 146.2 ml, 2 eq) gota a gota a -78 °C bajo N₂, y luego la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo N₂. El progreso de la reacción se controló mediante el uso de TLC (PE:EtOAc= 1:1). La mezcla de reacción se combinó con la mezcla de reacción de otra reacción realizada mediante el uso de 15 g de C2 y se inactivó mediante la adición de solución ac. sat. de NH₄Cl (200 ml) lentamente y agitada durante 15 min. Se añadió solución de HCl 1 M hasta que se observó una solución transparente. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml×3), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc=20:1 a 1:1) para dar C3 (14.2 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1 H), 8.81 (dd, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.10-7.15 (m, 2 H).

Se preparó el intermediario 3-metilpirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el

procedimiento general descrito anteriormente para C3, a partir de ácido 3-metilpirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico.

Se preparó el intermediario 3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C3, a partir de ácido 3-

5 bromopirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico.

Se preparó el intermediario 4-cloropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C3, a partir de ácido 4-cloropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico.

Se preparó el intermediario 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C3, a partir de ácido 6-

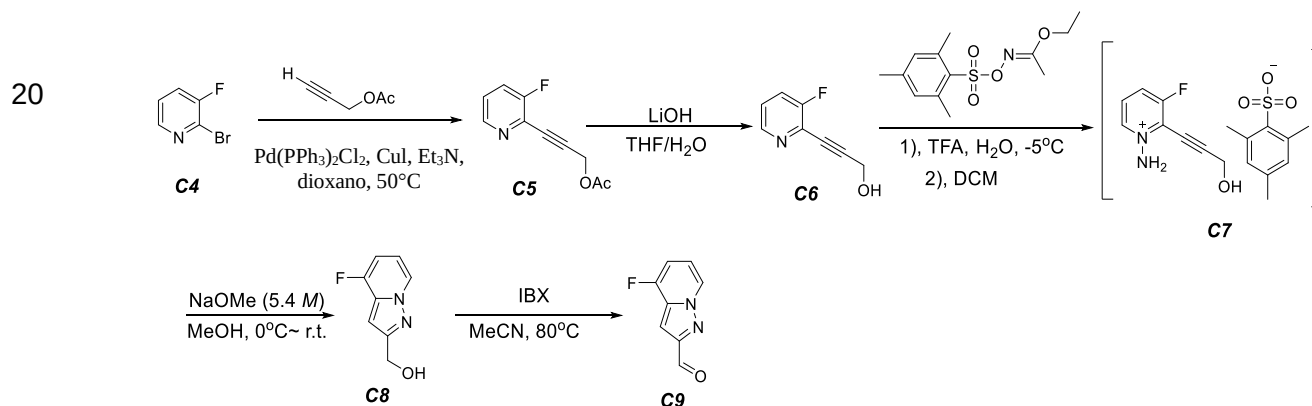
10 bromopirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico.

Se preparó el intermediario 6-cloropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C3, a partir de ácido 6-cloropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico.

Se preparó el intermediario 7-metilpirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C3, a partir de ácido 7-metilpirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico.

15

Intermediario 4-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído



Etapla 1: Preparación de acetato de 3-(3-fluoro-2-piridil)prop-2-in-1ilo (C5)

Una mezcla de acetato de 2-bromo-3-fluoro-piridina (C4) (30 g, 170 mmol), acetato de prop-2-in-1ilo (23.41 g, 239 mmol, 1.4 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.98 g, 8.52 mmol, 0.05 eq), CuI (1.62 g, 8.52 mmol, 0.05 eq) y TEA (51.75 g, 511 mmol, 71.2 ml, 3 eq) en dioxano (300 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y luego la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas en atmósfera de N₂. El progreso de la reacción se comprobó mediante el uso de TLC (PE:EtOAc=5:1). La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. Se añadió EtOAc (600 ml) al residuo, y la porción orgánica se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 120 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de EtOAc/PE al 0~20 %, gradiente a 120 ml/min) para dar C5 (23.4 g, 71 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, 1 H), 7.46 (td, 1 H), 7.32 (dt, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H).

Etapla 2: Preparación de 3-(3-fluoro-2-piridil)prop-2-in-1-ol (C6)

A una solución de acetato de 3-(3-fluoro-2-piridil)prop-2-in-1ilo (C5) (23.4 g, 121 mmol) en THF (300 ml) y H₂O (150 ml) y se añadió LiOH.H₂O (5.34 g, 127 mmol, 1.05 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante el uso de TLC (PE:EtOAc=1:1). Se añadió EtOAc (600 ml) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó con H₂O (400 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar C6 (17.5 g), que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34-8.53 (m, 1 H), 7.72-7.88 (m, 1 H), 7.50 (dt, 1 H), 5.54 (t, 1 H), 4.38 (d, 2 H).

Etapla 3: Preparación de 1-amino-3-fluoro-2-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)piridin-1-ilo2,4,6-trimetilbencenosulfonato (C7)

A una mezcla de H₂O (35 ml, 1.94 mol, 17.3 eq) y TFA (308.0 g, 2.70 mol, 200 ml, 24.0 eq) se añadió etil (1E)-N-(2,4,6-trimetilfenil)sulfoniloxietanimidato (33.70 g, 118 mmol, 1.05 eq) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua helada (40 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua (20 ml×2). El precipitado se

5 disolvió luego en DCM (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Al filtrado se añadió 3-(3-fluoro-2-piridil)prop-2-in-1-ol (C6) (17 g, 112 mmol, 1 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante el uso de TLC (PE:EtOAc=1:1). Se añadió lentamente TBME (400 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado se recolectó mediante filtración. El precipitado se

10 enjuagó con TBME (200 ml×2) para proporcionar C7 (26 g), que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66-8.88 (m, 3 H), 8.32 (t, 1 H), 8.01 (dt, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 2.49 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H).

Etapas 4: Preparación de (4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il) metanol (C8)

A una solución de 1-amino-3-fluoro-2-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)piridin-1-ilo 2,4,6-

15 trimetilbencenosulfonato (C7) (26 g, 71.0 mmol) en MeOH (250 ml) se añadió NaOMe (5.4 M, 26.3 ml, 2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El progreso de la reacción se siguió mediante TLC (PE:EtOAc=1:1). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O helada (200 ml), se concentró para eliminar la mayor parte del MeOH y se extrajo con EtOAc (200 ml×3). La capa orgánica combinada

20 se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para dar C8 (7.5 g), que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1 H), 6.62-6.88 (m, 3 H), 4.94 (s, 2 H).

Etapas 5: Preparación de 4-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído (C9)

A una solución de (4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanol (C8) (7.5 g, 45.1

mmol) en MeCN (150 ml) se añadió IBX (15.17 g, 54.2 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. El progreso de la reacción se comprobó mediante el uso de TLC (PE:EtOAc=5:1). La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta secarse.

El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 40 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de EtOAc/PE al 0~4 %, gradiente a 40 ml/min) para dar C9 (4 g, 54 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (s, 1 H), 8.33-8.41 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.85-6.98 (m, 2 H).

Se preparó el intermediario 4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-3-metilpiridina.

Se preparó el intermediario 4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina.

Se preparó el intermediario 4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-3-metoxipiridina.

Se preparó el intermediario 5-metilpirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-4-metilpiridina.

Se preparó el intermediario 5-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-4-fluoropiridina.

Se preparó el intermediario 5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 4-(trifluorometil)piridina.

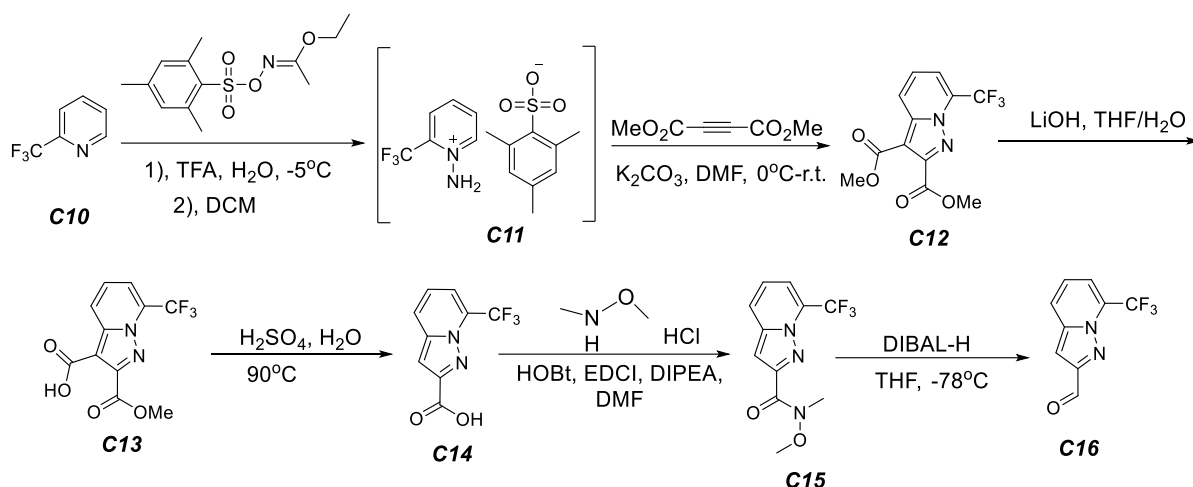
Se preparó el intermediario 6-metilpirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-5-metilpiridina.

Se preparó el intermediario 6-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el

procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-5-fluoropiridina.

Se preparó el intermediario 6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C9, a partir de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina.

5 intermediario 7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído



10

Etapa 1: Preparación de 1-amino-2-(trifluorometil)piridin-1-ilo 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (C11)

15

A una mezcla de TFA (215.60 g, 1.89 mol, 140 ml, 27.8 eq) y H₂O (20.00 g, 1.11 mol, 20.0 ml, 16.3 eq) se añadió etil (1E)-N-(2,4,6-trimetilfenil) sulfoniloxietanimidato (21.34 g, 74.8 mmol, 1.1 eq) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (100 ml), y el precipitado se filtró y se

20

enjuagó con agua (50 ml×2). El precipitado se disolvió luego en DCM (140 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Al filtrado se añadió 2-(trifluorometil)piridina (C10) (10 g, 68.0 mmol, 7.87 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió lentamente TBME (100 ml) a la mezcla de reacción, y el precipitado se recolectó y se enjuagó con TBME (40 ml×3), y luego se secó al vacío para dar C11 (8.5 g, 35 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (d, 1 H), 8.40-8.60 (m, 2 H), 8.20-8.26 (m, 1 H), 8.12 (s, 2 H), 6.60 (s, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 2.02 (s, 3 H).

Etapla 2: Preparación de dimetil 7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2,3-dicarboxilato (C12)

5 A una mezcla de 1-amino-2-(trifluorometil)piridin-1-*io* 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (C11) (8.5 g, 23.5 mmol) y K_2CO_3 (6.49 g, 46.9 mmol, 2 eq) en DMF (100 ml) se añadió dimetil but-2-inedioato (6.66 g, 46.9 mmol, 2 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (PE:EtOAc=1:1). Se añadió agua (200 ml), y la solución se agitó durante 30
10 min. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 80 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de EtOAc:PE al 0 ~ 40 % a 60 ml/min) para dar C12 (2.85 g, 40 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, 1 H), 7.74-7.96 (m, 2 H), 3.85-3.96 (m, 6 H).

15 Etapla 3: Preparación del ácido 2-(metoxycarbonil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (C13)

A una solución de dimetil 7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2,3-dicarboxilato (C12) (2.85 g, 9.43 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiOH.H₂O (1.58 g, 37.7 mmol, 4 eq) en H₂O (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de
20 la reacción se controló mediante el uso de TLC (PE:EtOAc= 1:1). La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del THF, y la fase acuosa se ajustó a pH ~2 con HCl 4 M. El precipitado se recolectó mediante filtración y luego se secó al vacío para dar C13 (2.25 g), que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.71-7.76 (m, 1 H).

Etapa 4: Preparación del ácido 7-(trifluorometil) pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (C14)

Una mezcla de ácido 2-(metoxycarbonil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (C13) (2.25 g, 8.21 mmol) en H₂SO₄ (41.40 g, 422 mmol, 22.5 ml, 51.4 eq) y H₂O (11.25 g, 624 mmol, 11.3 ml, 76.1 eq) se agitó a 90 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se realizó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (60 ml). El precipitado se recolectó mediante filtración y luego se secó al vacío para dar C14 (1.7 g), que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.41-7.49 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H).

Etapa 5: Preparación de N-metoxi-N-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (C15)

A una solución de ácido 7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (C14) (8.00 g, 34.8 mmol) y N-metoximetanamina (10.17 g, 104 mmol, 3 eq, HCl) en DMF (80 ml) se añadió HOBt (7.05 g, 52.1 mmol, 1.5 eq), EDCI (10.00 g, 52.1 mmol, 1.5 eq) y DIPEA (13.48 g, 104 mmol, 18.2 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se realizó mediante el uso de TLC (DCM:MeOH=10:1). Se añadió DCM (150 ml), y la porción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (100 ml × 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 80 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH:DCM al 0 ~ 10 % a 60 ml/min) para dar C15 (6 g, 60 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.37-7.49 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.50-2.52 (m, 3 H); LCMS: m/z 274.1 [M+H]⁺.

Etapa 6: Preparación de 7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído (C16)

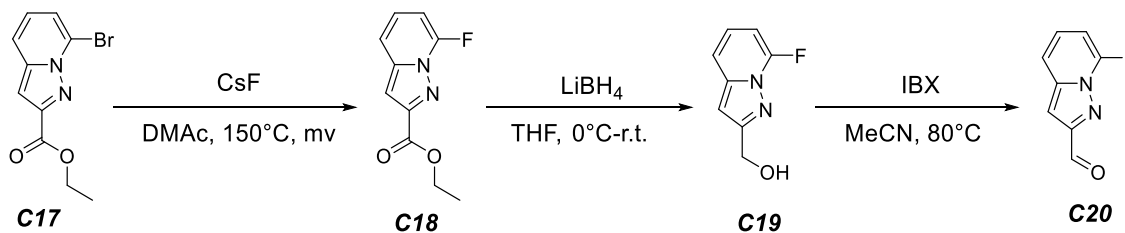
A una solución de N-metoxi-N-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (C15) (6 g, 22.0 mmol) en THF (60 ml) se añadió DIBAL-H (1 M, 65.9 ml, 3 eq) gota a gota a

-78 °C bajo N₂, y luego la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo N₂. El progreso de la reacción se controló mediante el uso de TLC (PE:EtOAc= 5:1). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución ac. sat. de NH₄Cl (150 ml), y luego se agregó solución de HCl 4 M (80 ml). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml×2), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 40 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de EtOAc:PE al 0 ~ 30 % a 40 ml/min) para dar C16 (3.95 g, 68 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.40 (s, 1 H).

Se preparó el intermediario 7-cloropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C16, a partir de 2-cloropiridina.

Se preparó el intermediario 5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para C16, a partir de 4-(trifluorometil)piridina.

Intermediario 7-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído



Etapa 1: Preparación de etil 7-fluoropirazolo[1,5-a] piridina-2-carboxilato (C18)

A una solución de etil 7-bromopirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato (C17) (1 g, 3.72 mmol) en DMAc (8 ml) se añadió CsF (1.69 g, 11.2 mmol, 411 µl, 3 eq), la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 1 hora en microondas. Se realizó un seguimiento del progreso de la

reacción mediante LCMS. Se añadió DCM (60 ml) a la mezcla de reacción, y la porción orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EtOAc=1/0 a 4/1) para dar C18 (450 mg, 29 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 1 H), 7.18-7.26 (m, 2 H), 6.64 (ddd, 1 H), 4.52 (q, 2 H), 1.48 (t, 3 H);

5 LCMS: m/z 208.8 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de (7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanol (C19)

A una solución de etil 7-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato (C18) (450 mg, 2.16 mmol) en THF (4 ml) y EtOH (2 ml) se añadió LiBH₄ (260 mg, 11.9 mmol, 5.5 eq) a 0 °C.

10 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante LCMS. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución ac. sat. de NH₄Cl (10 ml) y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para dar C19 (360 mg), que se usó sin

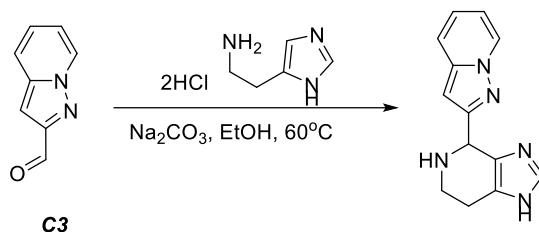
15 purificación adicional. LCMS: m/z 167.0 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 7-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído (C20)

A una solución de (7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanol (C19) (360 mg, 2.17 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió IBX (971 mg, 3.47 mmol, 1.6 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante

20 LCMS. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta secarse para dar C20 (355 mg), que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.26-10.46 (m, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.69 (ddd, 1 H); LCMS: m/z 165.0 [M+H]⁺.

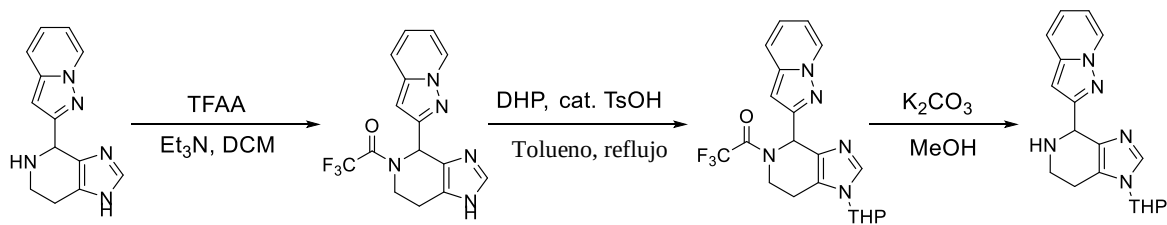
Preparación de intermediario 4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina



5 Una mezcla de pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbaldehído (C3) (9.2 g, 63.0 mmol), 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina (15.06 g, 81.8 mmol, sal de 2HCl) y K₂CO₃ (17.40 g, 126 mmol) en EtOH (300 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N₂. El progreso de la reacción se comprobó mediante LCMS. La mezcla de reacción se combinó con otra mezcla de reacción realizada mediante el uso de 5 g de C3 y se filtró, y el filtrado se concentró hasta secarse. El

10 residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH=20:1 a 10:1) para dar 4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (11.4 g). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1 H), 7.54-7.62 (m, 2 H), 7.09-7.29 (m, 1 H), 6.82-6.90 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 3.28 (dt, 1 H), 3.04-3.12 (m, 1 H), 2.73-2.80 (m, 2 H); LC-MS: m/z 240.2 (M+H)⁺.

15 Preparación de 4-pirazolo intermedio[1,5-a]piridin-2-il-1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con el Esquema general 3



20

Etapas 1: Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)etenona

A una solución de 4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (1.2 g, 5.02 mmol) en DCM (25 ml), se añadieron gota a gota Et₃N (2.03 g, 20.1 mmol, 2.79

ml) y TFAA (2.74 g, 13.0 mmol, 1.81 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió DCM (50 ml) a la mezcla de reacción, y la porción orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 4 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente 0~10 %DCM/MeOH a 20 ml/min) para dar 2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)etanona (1.23 g, 69.6 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61-8.66 (m, 1 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 6.87 (td, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.51-6.54 (m, 1 H), 4.09 (br d, 1 H), 3.67-3.77 (m, 0.2 H), 3.38-3.45 (m, 0.8 H), 2.69-2.85 (m, 2 H); LCMS: m/z 336.1 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etenona

A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)etanona (1.23 g, 3.67 mmol) en tolueno (16 ml) se añadió TsOH (63.2 mg, 367 μmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (926 mg, 11.0 mmol, 1.01 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió DCM (200 ml). La porción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (60 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para dar 2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etanona (1.1 g, 70.5 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58-8.66 (m, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 6.48-6.57 (m, 2 H), 5.18-5.32 (m, 1 H), 4.05-4.16 (m, 1 H), 3.68-3.79 (m, 1 H), 3.56-3.66 (m, 1 H), 3.37-3.47 (m, 1 H), 2.71-2.90 (m, 2 H), 1.95 (br d, 2 H), 1.42-1.54 (m, 4 H); LCMS:

m/z 420.2 [M+H]⁺.

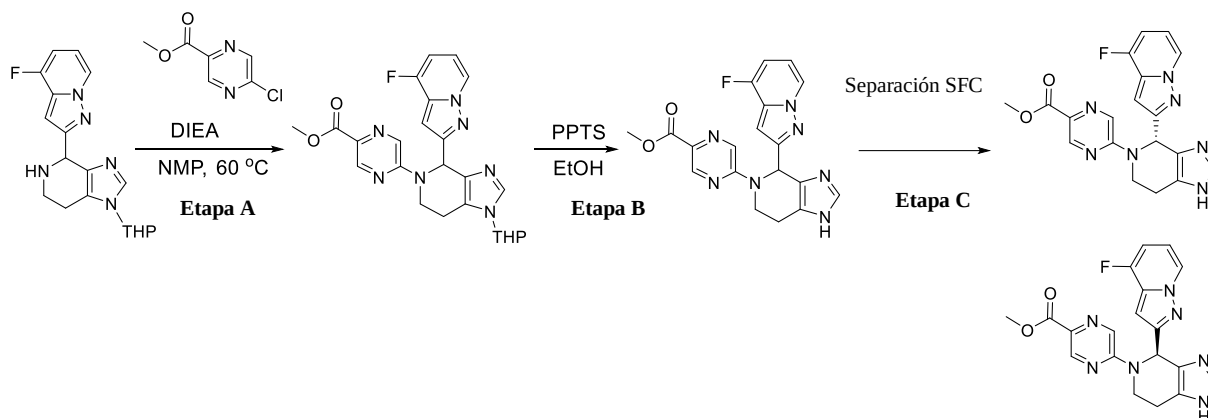
Etapa 3: 4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina

A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-

5 dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etanona (1.1 g, 2.62 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió K₂CO₃ (1.63 g, 11.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para dar 4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-

10 tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina (580 mg, 67.8 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (br d, 1 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.80 (br t, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 5.03 (br s, 1 H), 3.95 (br d, 1 H), 3.56-3.67 (m, 1 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 2.84-3.00 (m, 2 H), 1.87-2.03 (m, 3 H), 1.59-1.80 (m, 2 H), 1.54 (br d, 2 H); LCMS: m/z 324.2 [M+H]⁺.

15 Preparación de intermediario metil 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato y enantiómeros metil (R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato y metil (S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-carboxilato



Etapa A. Síntesis de metil 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato

A una solución de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran-2-il)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[5,4-c]piridina (10.0 g, 29.3 mmol) en NMP (100 ml) se añadió metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (10.1 g, 58.6 mmol) y DIEA (14.5 ml, 87.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml×5), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó con gel de sílice (MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato (11 g, 79 % de rendimiento). LC-MS: m/z 478.2 [M+H]⁺.

Etapa B. Síntesis de metil 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato

A una solución de metil 5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran-2-il)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[5,4-c]piridin-5-il]pirazina-2-carboxilato (11.0 g, 23.0 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió PPTS (17.4 g, 69.1 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó con prep-HPLC con una columna C18 (fase móvil: MeCN al 0-44 % en agua desionizada (0.1 % de NH_4HCO_3)) para proporcionar metil 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato (7.5 g, 83 % de rendimiento). LC-MS: m/z 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

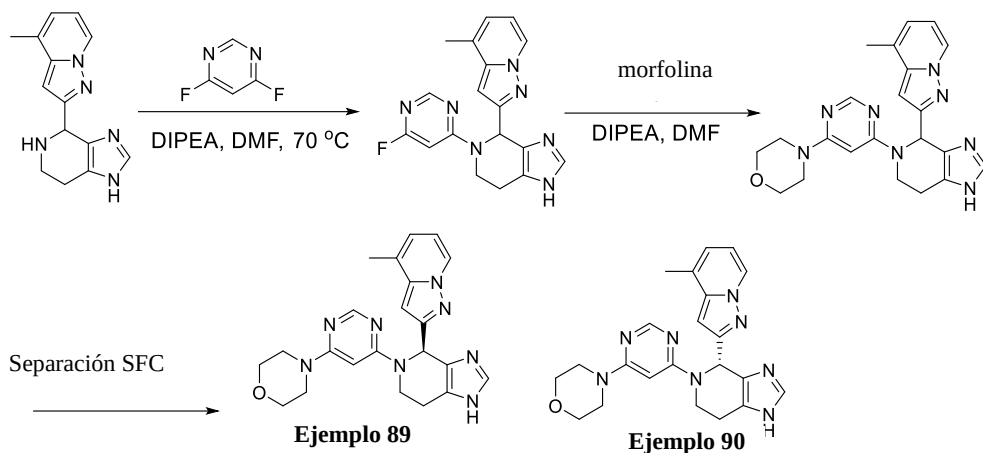
Etapas C: Separación SFC

Metil 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato (6.5 g, 16.5 mmol) se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IH (4.6*100 mm, 5 μm); fase móvil: $[\text{CO}_2\text{-MeOH}(\text{DEA al } 0.05 \%)$]; B %:40 %, modo de elución isocrática) para proporcionar el Enantiómero #1 (3 g, 46 % de rendimiento, $R_t=1.374$ min) y el Enantiómero #2 (2.8 g, 43% de rendimiento, $R_t=2.184$ min).

Enantiómero #1, metil (R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20-7.01 (m, 1H), 6.93-6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.05-4.64 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.51 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H); LC-MS: m/z 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 100 % ee.

Enantiómero #2, metil (S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20-7.01 (m, 1H), 6.93-6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.05-4.64 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.51 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H); LC-MS: m/z 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 100 % ee.

Preparación de los Ejemplos 89 y 90 de acuerdo con el Esquema general 2, Método C2



Etapla 1: Preparación de 5-(6-fluoropirimidin-4-il)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina

A una solución de 4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina (500 mg, 1.97 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (765 mg, 5.92 mmol, 1.03 ml) y 4,6-difluoropirimidina (275 mg, 2.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 14 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió solución de Na₂CO₃ ac. sat. (15 ml) y la porción acuosa se extrajo con DCM (30 ml×3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 20 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH/DCM al 0~4.2 % a 35 ml/min) para dar 5-(6-fluoropirimidin-4-il)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina (426 mg, 43.9 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.25-8.35 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 6.97 (br d, 2 H), 6.76 (t, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 4.49-4.82 (m, 1 H), 3.55-3.66 (m, 1 H), 2.87-2.99 (m, 1 H), 2.69-2.82 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H); LCMS: m/z 350.1 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 4-[6-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-4-il]morfolina

A una solución de 5-(6-fluoropirimidin-4-il)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina (120 mg, 343 μ mol) y morfolina (32.9 mg, 378 μ mol, 33.3 μ l) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (133 mg, 1.03 mmol, 179 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μ m; fase móvil: [agua (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; gradiente: 25 %-55 % B durante 7 min) para dar 4-[6-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-4-il]morfolina (60 mg, 41.9 % de rendimiento). LCMS: m/z 417.2 [M+H]⁺.

Etapa 3: Separación SFC

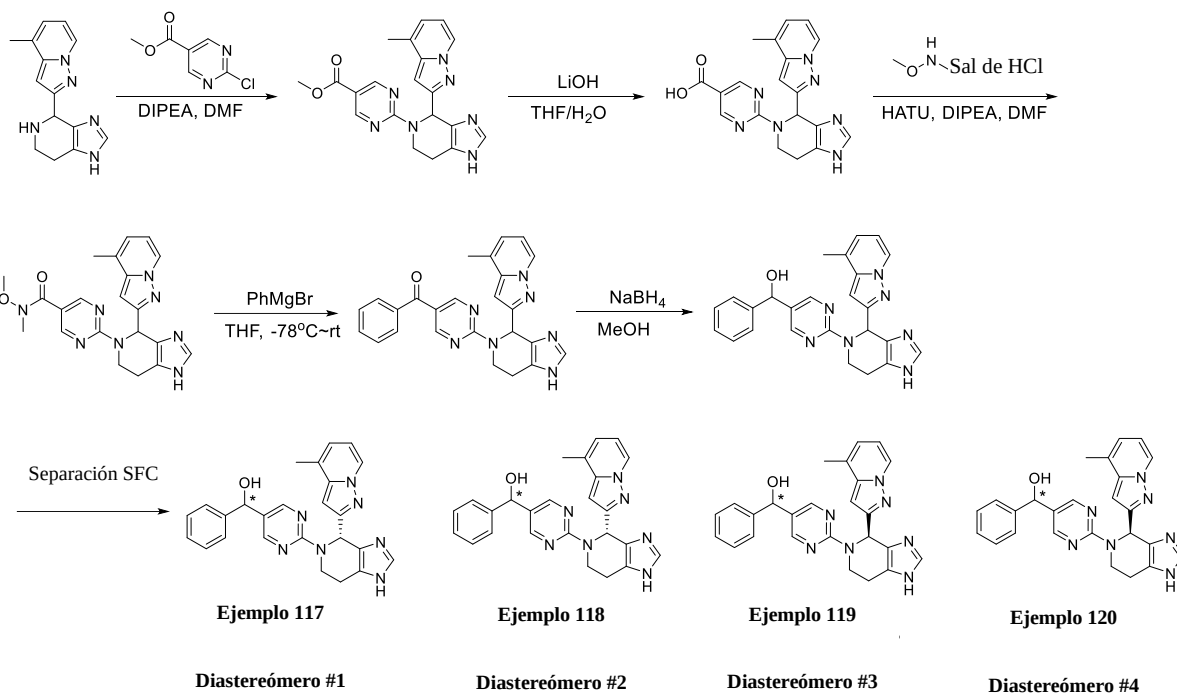
4-[6-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo [4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-4-il]morfolina (60 mg) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-EtOH(0.1 %NH₃H₂O)]; B %:60 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (13.4 mg, Rt=0.873 min, 22.0 % de rendimiento) y el Enantiómero #2 (14.6 mg, Rt=1.470 min, 23.8% de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 89), (R)-4-(6-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)morfolina: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.30 (d, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.75 (br t, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.62-4.70 (m, 1 H), 3.70-3.81 (m, 4 H), 3.47-3.59 (m, 5 H), 2.82-2.99 (m, 1 H), 2.69 (br dd, 1 H), 2.41 (s, 3 H); LCMS: m/z 417.2 [M+H]⁺; SFC: 99.4 % ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 90), (S)-4-(6-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)morfolina: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.30 (d, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.75 (t, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.62-4.71 (m, 1 H), 3.66-3.84 (m, 4 H), 3.46-3.59 (m, 5 H), 2.86-2.98 (m, 1 H), 2.69 (br dd, 1 H), 2.41 (s, 3 H); LCMS: m/z 417.2 [M+H]⁺; SFC: 98.7 % ee.

Preparación de los Ejemplos 117, 118, 119 y 120 de acuerdo con el Esquema general 2,

Método C1



Etapa 1: Preparación de metil 2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxilato

15 A una solución de 4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina (1 g, 3.95 mmol) y metil 2-cloropirimidina-5-carboxilato (749 mg, 4.34 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (1.53 g, 11.8 mmol, 2.06 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió DCM (100 ml) a la mezcla de reacción, y la porción orgánica se lavó con H₂O (60 ml) y salmuera (60 ml), se

20 secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 12 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH/DCM al 0~10 % a 30 ml/min) para dar metil 2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxilato (1.37 g, 87.6 % de rendimiento). LCMS: m/z 390.2 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxílico

A una solución de metil 2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo [4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxilato (1.37 g, 3.52 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiOH.H₂O

5 (295 mg, 7.04 mmol) en H₂O (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadió HCl 4M a la fase acuosa hasta alcanzar aproximadamente pH 5. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c] piridin-5-il]pirimidina-5-carboxílico (1.32 g). LCMS: m/z 376.2 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de N-metoxi-N-metil -2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxamida

A una solución de ácido 2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxílico (1.3 g, 3.46 mmol) y N-metoximetanamina (676 mg, 6.93

15 mmol, sal de HCl) en DMF (10 ml) se añadió HATU (1.98 g, 5.19 mmol) y DIPEA (1.79 g, 13.9 mmol, 2.41 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

Se añadió DCM (100 ml) a la mezcla de reacción, y la porción orgánica se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice

20 (ISCO®; 24 g columna flash de sílice SepaFlash® Eluyente de MeOH/DCM al 0~10 % a 30 ml/min) para dar N-metoxi-N-metil -2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo) -1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxamida (0.8 g, 50.2 % de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74-8.76 (m, 2 H), 8.45 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.73-6.77 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.06 (br dd, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.51 (br d, 1

H), 3.26 (s, 3 H), 2.70-2.82 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H); LCMS: m/z 419.3 [M+H]⁺.

Etapla 4: Preparación de [2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanona

Una solución de N-metoxi-N-metil -2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-

5 tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxamida (800 mg, 1.91 mmol) en THF (20 ml) se desgasificó y purgó con N₂ durante 3 veces, y luego se añadió bromo(fenil)magnesio (1 M, 9.56 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución ac. sat. de NH₄Cl (80 ml) y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml) y 10 salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 12 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH/DCM al 0~9 % a 25 ml/min) para dar [2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanona (0.5 g, 54.4 % de rendimiento). LCMS: m/z 436.2 [M+H]⁺.

15 Etapla 5: Preparación de [2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanol

A una solución de [2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo [4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanona (0.3 g, 689 µmol) en MeOH (10 ml) se

añadió NaBH₄ (52.1 mg, 1.38 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura 20 ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (30 ml) a 0 °C y la porción acuosa se extrajo con DCM (40 ml×2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® 12 g, eluyente de MeOH/DCM al 0~10 % a 30 ml/min) para dar [2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanol (260 mg, 80.5 % de rendimiento). LCMS: m/z 438.2 [M+H]⁺.

Etapa 6: Separación SFC

- 5 [2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c] piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanol (0,26 g) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-MeOH(0.1 %NH₃H₂O)]; B %:60 %, modo de elución isocrática) para dar una mezcla de Diastereómero #1 y Diastereómero #2 (80 mg, Rt=1.379 min), Diastereómero #3 (38.1 mg, Rt=1.712 min, 14.5% de rendimiento) y Diastereómero #4 (39.9 mg, Rt=2.924 min, 14.6% de rendimiento). La mezcla de Diastereómero #1 y
- 10 Diastereómero #2 se separó adicionalmente por SFC (Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-i-PrOH (0.1 %NH₃H₂O)]; B %:45 %, modo de elución isocrática) para dar el Diastereómero #1 (30 mg, Rt=3.906 min, 37.2 % de rendimiento) y el Diastereómero #2 (30 mg, Rt=5.283 min, 37.2 % de rendimiento).
- 15 Diastereómero #1 (Ejemplo 117), (2-((S)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.31-8.37 (m, 2 H), 8.23-8.30 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33-7.45 (m, 4 H), 7.24-7.31 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 5.01 (dd, 1 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 2.83-2.95 (m, 1 H), 2.68 (dd, 1 H), 2.42 (s, 3 H); LCMS: m/z 438.2 [M+H]⁺; SFC: 100 % ee.
- 20 Diastereómero #2 (Ejemplo 118), (2-((S)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.34 (s, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.34-7.45 (m, 4 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 5.01 (br dd, 1 H), 3.42-3.51 (m, 1 H), 2.83-2.95 (m, 1 H), 2.68 (dd, 1 H), 2.41 (s, 3 H); LCMS: m/z 438.2

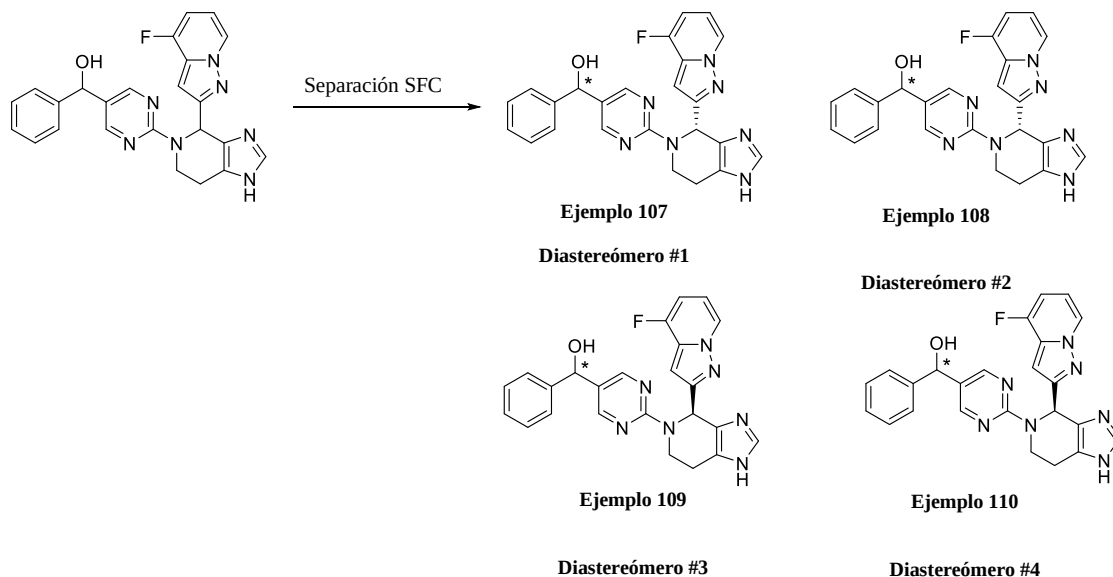
[M+H]⁺; SFC: 98.8 % ee.

Diastereómero #3 (Ejemplo 119), (2-((R)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL -d₄) δ 8.31-8.38 (m, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33-7.45 (m, 4 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.90-6.98 (m, 1 H), 6.70-6.77 (m, 1 H), 6.46-6.53 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 2.82-2.94 (m, 1 H), 2.63-2.72 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H); LCMS: m/z 438.2 [M+H]⁺; SFC: 88.4 % ee.

Diastereómero #4 (Ejemplo 120), (2-((R)-4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL -d₄) δ 8.32 (s, 2 H), 8.24 (d, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.31-7.42 (m, 4 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.89-6.95 (m, 1 H), 6.68-6.74 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.68-5.74 (m, 1 H), 4.99 (br dd, 1 H), 3.38-3.49 (m, 1 H), 2.81-2.92 (m, 1 H), 2.66 (br dd, 1 H), 2.39 (s, 3 H); LCMS: m/z 438.2 [M+H]⁺; SFC: 94.9 % ee.

Preparación de los Ejemplos 107, 108, 109 y 110 de acuerdo con el Esquema general 2,

Método C1



Se preparó [2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c] piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanol de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para los Ejemplos 117, 118, 119 y 120, a partir de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina.

- 5 Racemato [2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c] piridin-5-il]pirimidin-5-il]-fenil-metanol (182 mg) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-MeOH(0.1 %NH₃H₂O)];B %:55 %, modo de elución isocrática) para dar una mezcla de Diastereómero #1 y Diastereómero #2 (70 mg, Rt=1.102 min), Diastereómero #3 (25.5 mg, Rt=1.514 min, 13.7% de rendimiento), y
- 10 Diastereómero #4 (30.6 mg, Rt=2.302 min, 15.9% de rendimiento). La mezcla de Diastereómero #1 y Diastereómero #2 se separó adicionalmente por SFC (Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-MeOH (0.1 %NH₃H₂O)]; B %:35 %, modo de elución isocrática) para dar Diastereómero #1 (16.1 mg, Rt=2.390 min, 22.8 % de rendimiento) y Diastereómero #2 (23.8 mg, Rt=2.846 min, 33.2 %
- 15 de rendimiento).
- Diastereómero #1 (Ejemplo 107), (2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL -d₄) δ 8.23 (s, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.22-7.33 (m, 4 H), 7.13-7.20 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.67 (td, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 3.29-3.38 (m, 1 H), 2.71-2.81 (m, 1 H), 2.57 (br dd, 1 H); LCMS: m/z 442.2 [M+H]⁺; SFC: 95.0 % ee.
- 20

Diastereómero #2 (Ejemplo 108), (2-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8.35 (s, 2 H), 8.28-8.32 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.35-7.44 (m, 4 H), 7.26-

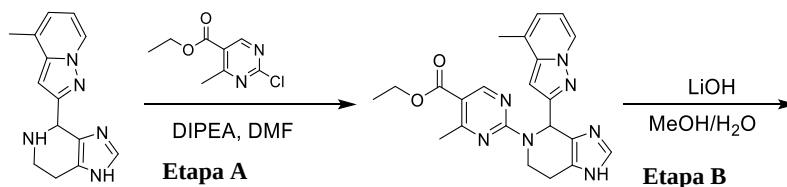
7.31 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.76-6.82 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 5.04 (br dd, 1 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 2.83-2.94 (m, 1 H), 2.69 (br dd, 1 H); LCMS: m/z 442.2 [M+H]⁺; SFC: 90.0 % ee.

Diastereómero #3 (Ejemplo 109), (2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-

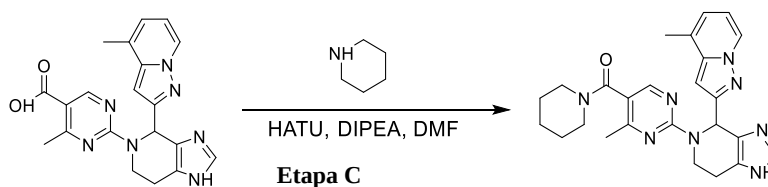
5 tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.35 (s, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.34-7.45 (m, 4 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.79 (td, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 5.04 (dd, 1 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 2.84-2.94 (m, 1 H), 2.69 (dd, 1 H); LCMS: m/z 442.2 [M+H]⁺; SFC: 93.8 % ee.

10 Diastereómero #4 (Ejemplo 110), (2-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(fenil)metanol: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.35 (s, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.34-7.45 (m, 4 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.75-6.83 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 5.04 (br dd, 1 H), 3.42-3.51 (m, 1 H), 2.84-2.94 (m, 1 H), 2.65-2.73 (m, 1 H); LCMS: m/z 442.1 [M+H]⁺;
15 SFC: 92.6 % ee.

Preparación de los Ejemplos 125 y 126 de acuerdo con los Esquemas generales 4A y 4B



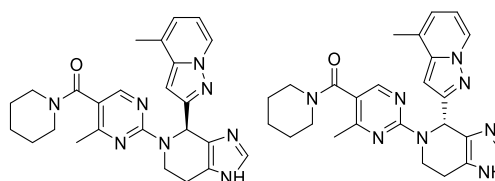
5



Separación SFC

Etapa D

10

**Ejemplo 125****Ejemplo 126**

Etapa A. Preparación de etil 4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxilato

15

A una solución de éster etílico del ácido 4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (230 mg, 908 μ mol) y 2-cloro-4-metil-5-pirimidincarboxílico (219 mg, 173 μ l, 1.09 mmol) en DMF (4.1 ml) se añadió DIPEA (176 mg, 237 μ l, 1.36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2×15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Columna SNAP Biotage 10g, 18 ml/min, EtOAc al 0-100 % en heptano, luego MeOH al 0-20 % en EtOAc) para dar etil 4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-

20

imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxilato (106 mg, 71 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.93 (dt, 1H), 6.72 (td, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.31 (qd, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 1.38-1.34 (m, 3H); LCMS: m/z 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapa B. Preparación del ácido 4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxílico, sal de litio

Una solución de etil 4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxilato (343 mg, 822 μmol) en metanol (2.9 ml) y agua (0.8 ml) se enfrió hasta 0 °C, y se añadió monóxido de hidróxido de litio (103 mg, 68.5 μl , 2.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró hasta secarse para proporcionar ácido 4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxílico, sal de litio (320 mg, 100 % de rendimiento). LCMS: m/z 390.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa C. Preparación de (4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-il)(piperidin-1-il)metanona

A una solución de ácido 4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 257 μmol) en DMF (1.2 ml) se añadieron HATU (205 mg, 539 μmol) y DIPEA (39.8 mg, 53.7 μl , 308 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y luego se añadió piperidina (45.9 mg, 53.1 μl , 539 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2×20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage 10gr Sfar, 18 mL/min, 0-20% MeOH en DCM) y se purificó adicionalmente mediante

prep-HPLC (columna: XSelect CSH C18 (5 μ m, 30x100mm), fase móvil: 21-26% MeCN en H₂O [con ácido fórmico al 0.1 %]) para proporcionar (4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona (85 mg, 73% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.24 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.12 (dd, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.46 (td, 1H), 3.35 (d, 2H), 2.88 (ddd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.39-2.36 (m, 6H), 1.72-1.54 (m, 6H); LCMS: m/z 457.2 [M+H]⁺.

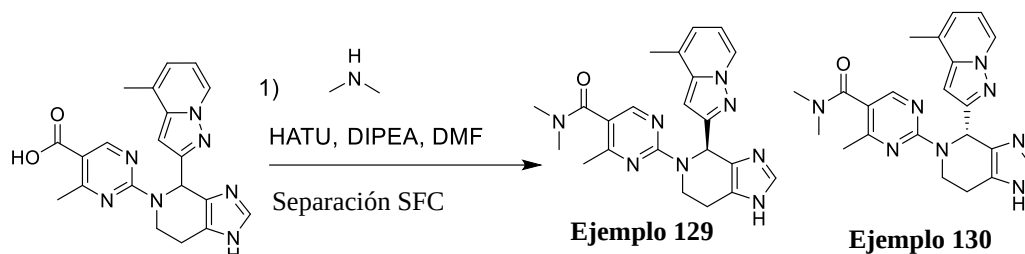
Etapas D. Separación SFC

[4-metil-2-[4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidin-5-il]-(1-piperidil)metanona (85 mg) se separó por SFC (columna: DO ChiralCel, 250x30 mm, 10 μ m; fase móvil: [CO₂-i-PrOH (0.1 %NH₃H₂O)]; B %:35 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (18.8 mg, Rt=1.770 min, 22.1 % de rendimiento) y el Enantiómero #2 (17.8 mg, Rt=2.510 min, 20.9% de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 125), (R)-(4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.16-8.31 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.75 (t, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 5.13 (br d, 1 H), 3.60-3.83 (m, 2 H), 3.35-3.55 (m, 3 H), 2.83-2.97 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.40 (d, 6 H), 1.45-1.79 (m, 6 H); LCMS: m/z 457.2 [M+H]⁺; SFC: 100 % ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 126), (S)-(4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.17-8.33 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.27 (br s, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.76 (t, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 5.13 (br d, 1 H), 3.73 (br s, 2 H), 3.35-3.53 (m, 3 H), 2.82-2.99 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.41 (d, 6 H), 1.53-1.75 (m, 6 H); LCMS: m/z 457.2 [M+H]⁺; SFC: 98.4 % ee.

Preparación de los Ejemplos 129 y 130 de acuerdo con el Esquema general 4B



Etapa 1. Preparación de N,N,4-trimetil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida

A una solución de ácido 4-metil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxílico (150 mg, 385 μmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (308 mg, 809 μmol) y DIPEA (59.7 mg, 80.5 μl , 462 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y luego se añadió dimetilamina (36.5 mg, 404 μl , 809 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage 10gr Sfar, 18 mL/min, 0-20% MeOH en DCM) y se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC (columna: XSelect CSH C18 (5 μm , 30x100mm), fase móvil: 18-23% MeCN en H_2O [con ácido fórmico al 0.1 %]) para proporcionar N,N,4-trimetil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida (67 mg, 42% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (dq, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.12 (dd, 1H), 3.47 (td, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (ddd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (d, 3H); LCMS: m/z 417.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2. Separación SFC

N,N,4-trimetil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida (63 mg) se separó por SFC (columna: DO ChiralCel, 250×30 mm, 10 µm; fase móvil: [CO₂-i-PrOH(0.1 %NH₃H₂O)]; B %:35 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (12.1 mg, Rt=1.693 min, 19.2 % de rendimiento) y el

5 Enantiómero #2 (10.2 mg, Rt=2.350 min, 16.2% de rendimiento).

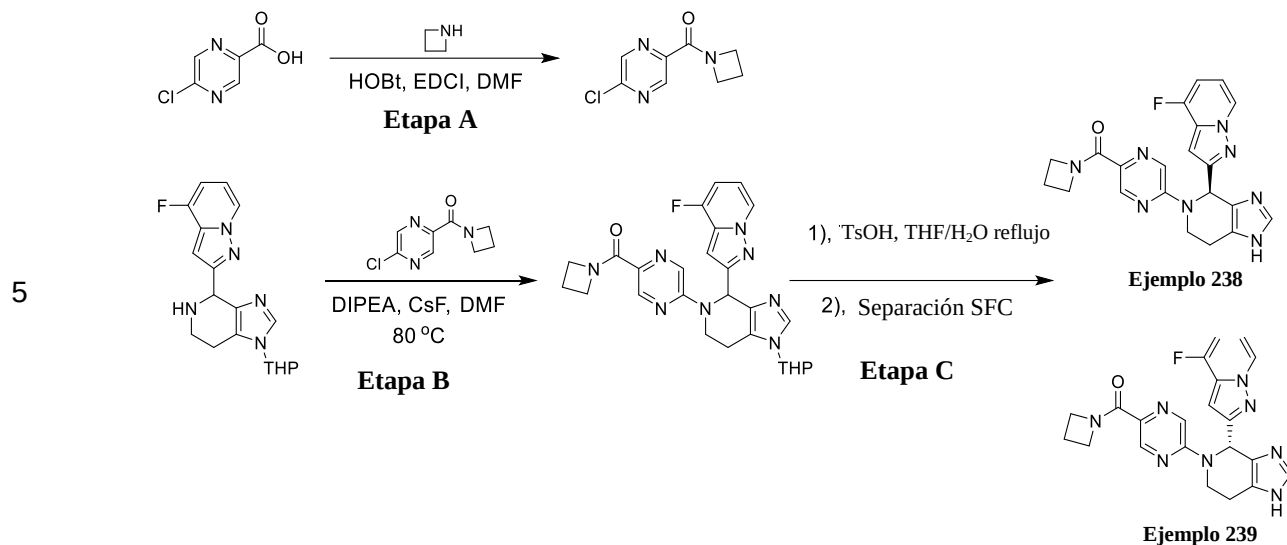
Enantiómero #1 (Ejemplo 129), (R)-N,N,4-trimetil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.18-8.31 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.12 (br d, 1 H), 3.46 (td, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.83-2.95 (m, 1 H),

10 2.70 (dd, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H); LCMS: m/z 417.2 [M+H]⁺; SFC: 100 % ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 130), (S)-N,N,4-trimetil-2-(4-(4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, METANOL -*d*₄) δ 8.16-8.35 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.12 (br d, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.83-2.94 (m, 1

15 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H); LCMS: m/z 417.2 [M+H]⁺; SFC: 96.7 % ee.

Preparación de los Ejemplos 238 y 239 de acuerdo con el Esquema general 2, el Método A y el Esquema general 5



10 Etapa A: Síntesis de azetidina-1-il-(5-cloropirazina-2-il)metanona

A una solución de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (1 g, 6.31 mmol) y azetidina (540 mg, 9.46 mmol, 639 μ l) en DMF (20 ml) se añadió EDCI (1.81 g, 9.46 mmol) y HOBt (1.28 g, 9.46 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . Se añadió EtOAc (100 ml) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 12 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH:DCM al 0 ~ 10 % a 20 ml/min) para dar azetidin-1-il-(5-cloropirazin-2-il)metanona (720 mg, 57.8 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 4.68 (t, 2 H), 4.28 (t, 2 H), 2.40 (quin, 2 H); LCMS: m/z 198.1 $[M+H]^+$.

20 Etapa B: Síntesis de azetidin-1-il-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona

A una solución de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina (1.5 g, 4.39 mmol) y azetidin-1-il-(5-cloropirazin-2-il)metanona (1.04 g, 5.27 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (1.70 g, 13.2 mmol, 2.30

ml) y CsF (1.33 g, 8.79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó por agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por

5 cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de MeOH al 0~5 %:DCM a 40 ml/min) para dar azetidin-1-il-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1- tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (2.2 g, 84.7 % de rendimiento). LCMS: m/z 503.2 [M+H]⁺.

Etapa C: Síntesis de azetidin-1-il-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona

10

A una solución de azetidin-1-il-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (2.2 g, 4.38 mmol) en THF (20 ml) y H₂O (10 ml) se añadió TsOH (1.51 g, 8.76 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se añadió EtOAc

15 (150 ml) al residuo. La capa orgánica se lavó por solución ac. sat. de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 20 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH:DCM al 0 ~ 5 % a 30 ml/min) para dar azetidin-1-il-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (1.1 g, 58.9 % de rendimiento). LCMS: m/z 419.2 [M+H]⁺.

20

Etapa D: Separación SFC

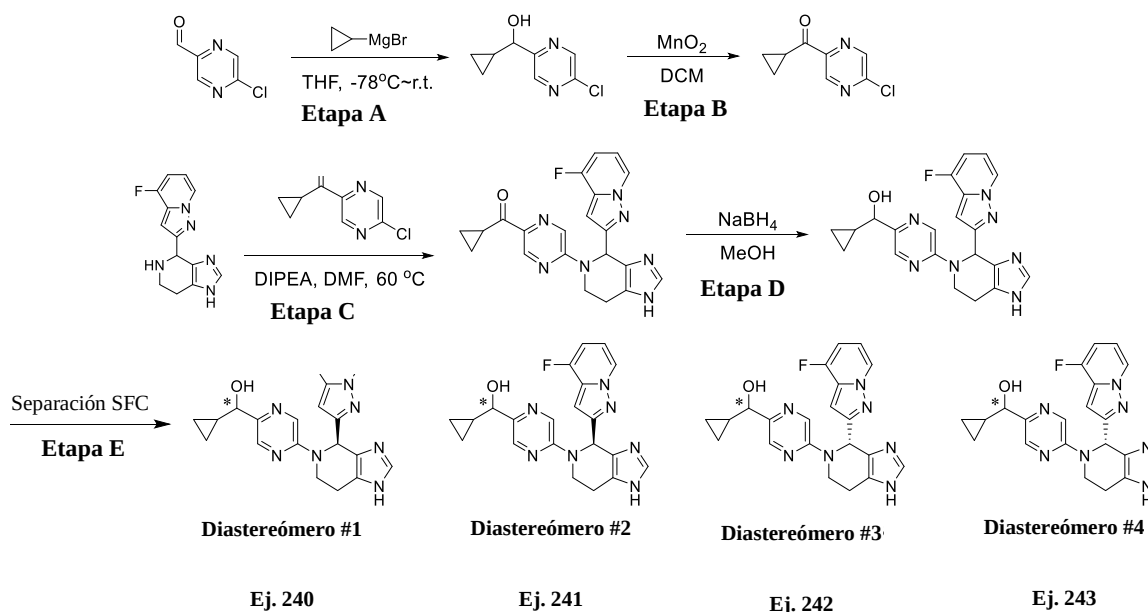
Azetidin-1-il-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (1 g) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*50 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂-i-PrOH(0.1 %NH₃H₂O)]; B %:55 %, modo de elución

isocrática) para dar el Enantiómero #1 (269 mg, Rt=0.927 min, 26.4 % de rendimiento) y el Enantiómero #2 (275 mg, Rt=1.981 min, 27.0% de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 238), (R)-azetidín-1-il(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona: ^1H NMR (400 MHz, METANOL $-d_4$) δ 8.69 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.77-6.97 (m, 3 H), 6.66 (s, 1 H), 4.81-4.86 (m, 1 H), 4.70 (t, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 3.55-3.70 (m, 1 H), 2.89-3.04 (m, 1 H), 2.78 (dd, 1 H), 2.36 (quin, 2 H); LCMS: m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 100 % ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 239), (S)-azetidín-1-il(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona: ^1H NMR (400 MHz, METANOL $-d_4$) δ 8.70 (d, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.72-7.00 (m, 3 H), 6.66 (s, 1 H), 4.83 (br d, 1 H), 4.70 (t, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 3.54-3.69 (m, 1 H), 2.90-3.02 (m, 1 H), 2.78 (br dd, 1 H), 2.37 (quin, 2 H); LCMS: m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 99.5 % ee.

Preparación de los Ejemplos 240, 241, 242 y 243 de acuerdo con el Esquema general 2, Método A



Etapa A: Preparación de (5-cloropirazina-2-il)-ciclopropil-metanol

A una solución de 5-cloropirazina-2-carbaldehído (1 g, 7.02 mmol) en THF (10 ml) se añadió bromo(ciclopropil)magnesio (1 M, 14.03 ml, 2 eq), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas bajo atmósfera de N₂. Se añadió solución ac. sat. de NH₄Cl (80 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y luego la porción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml×3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 12 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de EtOAc/PE al 0 ~ 15 %, gradiente a 30 ml/min) para dar (5-cloropirazina-2-il)-ciclopropil-metanol (340 mg, 24.7 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.71 (m, 2 H), 4.19 (dd, 1 H), 3.20 (br d, 1 H), 1.19 (qt, 1 H), 0.52-0.71 (m, 4 H); LCMS: m/z 166.9 [M-18]⁺.

Etapa B: Preparación de (5-cloropirazina-2-il)-ciclopropil-metanona

A una solución de (5-cloropirazina-2-il)-ciclopropil-metanol (340 mg, 1.84 mmol) en DCM (30 ml) se añadió MnO₂ (1.60 g, 18.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 4 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de EtOAc/PE al 0 ~ 5.8 %, gradiente a 20 ml/min) para dar (5-cloropirazina-2-il)-ciclopropil-metanona (285 mg, 84.8 % de rendimiento). LCMS: m/z 182.9 [M+H]⁺.

Etapa C: Preparación de ciclopropil-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona

A una solución de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina (200 mg, 777 μmol) y (5-cloropirazin-2-il)-ciclopropil-metanona (170 mg, 933 μmol)

en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (301 mg, 2.33 mmol, 406 μ l), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió DCM (40 ml). La capa orgánica se lavó por agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 12 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH/DCMa al 0 ~ 5 % 20 ml/min) para dar ciclopropil-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (150 mg, 42.1 % de rendimiento). LCMS: m/z 404.2 [M+H]⁺.

Etapa D: Preparación de ciclopropil-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanol

A una solución de ciclopropil-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (150 mg, 372 μ mol) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (28.1 mg, 744 μ mol) a 0 °C, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. Se añadió agua (20 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, y la porción acuosa se extrajo con DCM (50 ml×2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 12 g columna flash de sílice SepaFlash® Eluyente de MeOH:DCM al 0 ~ 5 % a 20 ml/min) para proporcionar ciclopropil-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanol (140 mg, 80.3 % de rendimiento). LCMS: m/z 406.3 [M+H]⁺.

Etapa E: Separación SFC

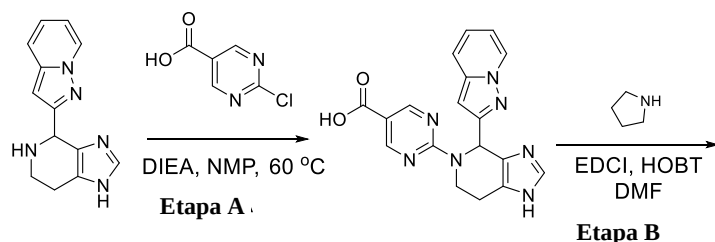
Ciclopropil-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanol (100 mg) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm×30 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-i-PrOH (NH₃H₂O al 0.1 %)]; B %:60 %, modo de

elución isocrática) para administrar Diastereómero #1 (19.4 mg, Rt=1.797 min, 13.2 % de rendimiento), Diastereómero #2 (19.4 mg, Rt=2.358 min, 13.5 % de rendimiento), Diastereómero #3 (17.8 mg, Rt=3.249 min, 12.2 % de rendimiento) y Diastereómero #4 (24.5 mg, Rt=4.504 min, 14.6 % de rendimiento).

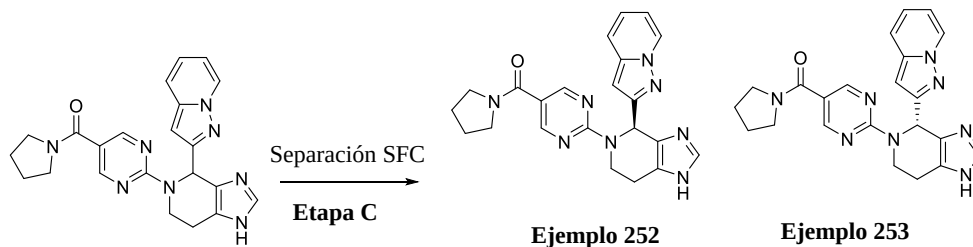
- 5 Diastereómero #1 (Ejemplo 240), ciclopropil(5-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.38 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.79 (td, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.68 (br dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.61 (ddd, 1 H), 2.87-3.04 (m, 1 H), 2.74 (br dd, 1 H), 1.21-1.36 (m, 1 H), 0.54-0.68 (m, 1 H), 0.41-0.53 (m, 2 H), 0.27-0.40 (m, 1 H); LCMS: m/z 406.2 [M+H]⁺; SFC: 100 % ee.
- 10 Diastereómero #2 (Ejemplo 241), ciclopropil(5-((R)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.38 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.73-6.85 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.68 (br dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.61 (ddd, 1 H), 2.88-3.02 (m, 1 H), 2.75 (br dd, 1 H), 1.20-1.31 (m, 1 H), 0.55-0.65 (m, 1 H), 0.43-0.53 (m, 2 H), 0.29-0.39 (m, 1 H); LCMS: m/z 406.2 [M+H]⁺; SFC: 94.3 % ee.
- 15 Diastereómero #3 (Ejemplo 242), ciclopropil(5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.38 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.73-6.85 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.61 (ddd, 1 H), 2.87-3.03 (m, 1 H), 2.74 (dd, 1 H), 1.19-1.32 (m, 1 H), 0.55-0.66 (m, 1 H), 0.42-0.53 (m, 2 H), 0.28-0.39 (m, 1 H); LCMS: m/z 406.2 [M+H]⁺; SFC: 96.9 % ee.
- 20 Diastereómero #4 (Ejemplo 243), ciclopropil(5-((S)-4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz,

METANOL- d_4) δ 8.38 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.75-6.83 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.61 (ddd, 1 H), 2.89-3.03 (m, 1 H), 2.74 (dd, 1 H), 1.26-1.31 (m, 1 H), 0.55-0.67 (m, 1 H), 0.43-0.52 (m, 2 H), 0.30-0.39 (m, 1 H); LCMS: m/z 406.2 $[M+H]^+$; SFC: 88.0 % ee.

5 Preparación de los Ejemplos 252 y 253 de acuerdo con el Esquema general 2, Método C1



10



15

Etapa A. Síntesis del ácido 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxílico

A una mezcla de ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (500 mg, 3.15 mmol) y 4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[5,4-c]piridina (755 mg, 3.15

20

mmol) en NMP (5 ml) se añadió DIEA (1.22 g, 9.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua helada (10 ml). La porción acuosa se extrajo con DCM (3×20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por Prep-HPLC (fase móvil: ACN- H_2O + NH_4HCO_3 al 0.1 %) para obtener ácido 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-

imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxílico (150 mg, 13 % de rendimiento). LC-MS: m/z 362.1 [M+H]⁺.

Etapa B. Síntesis de (2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona

5 A una mezcla de ácido 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0.28 mmol) y tetrahidropirrol (0.07 ml, 0.83 mmol) en DMF (1.5 ml) se añadió HOBt (74.8 mg, 0.55 mmol) y EDCI (106 mg, 0.55 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua helada (10 ml) y la porción acuosa se extrajo con DCM (3×20 ml). La capa orgánica
10 combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por Prep-HPLC (fase móvil: ACN-H₂O + NH₄HCO₃ al 0.1 %) para obtener (2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona (80.0 mg, 69 % de rendimiento). LC-MS: m/z 415.2 [M+H]⁺.

15 Etapa C: Separación SFC

(2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40 mg, 0.1 mmol) se separó por SFC (Columna: ChiralPak IB (4.6*100 mm, 3 μm); fase móvil: [CO₂-MeOH(DEA al 0.05 %)]; B %:30 %; modo de elución isocrática) para obtener el Enantiómero #1 (14.7 mg, Rt=3.581 min, 37 % de
20 rendimiento) y el Enantiómero #2 (19.7 mg, Rt=4.518 min, 49% de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 252), (R)-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.04 (dd, 1H), 3.57-3.43 (m, 5H), 2.79-2.65 (m, 2H),

1.84 (s, 4H); LC-MS: m/z 415.2 [M+H]⁺; SFC: 100 % ee.

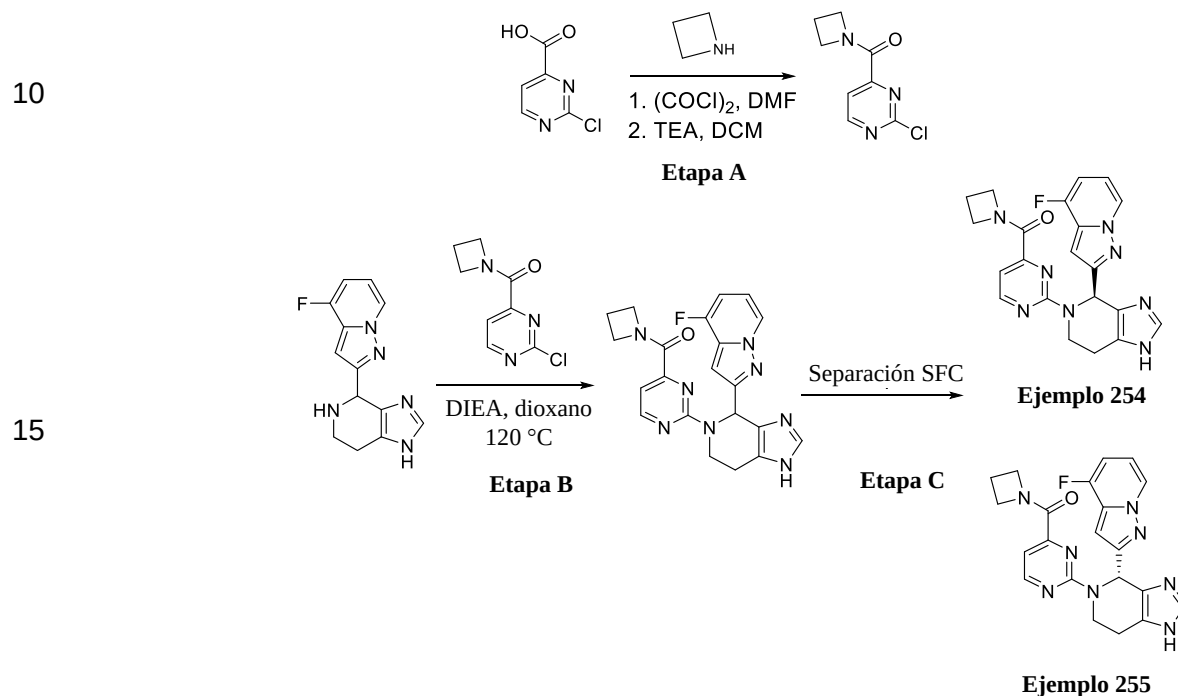
Enantiómero #2 (Ejemplo 253), (S)-(2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H),

7.03 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.04 (dd, 1H), 3.56-3.45 (m, 5H), 2.79-2.68 (m, 2H),

1.84 (s, 4H); LC-MS: m/z 415.2 [M+H]⁺; SFC: 96.0 % ee.

Preparación de los Ejemplos 254 y 255 de acuerdo con el Esquema general 2, el Método C1 y el Esquema general 5



Etapa A. Síntesis de azetidín-1-il(2-cloropirimidin-4-il)metanona

A una solución fría (0 °C) de ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico (1 g, 6.31 mmol) y DMF (0.1 ml, 1.89 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1.20 g, 9.46 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadieron DCM (10 ml), azetidina (396 mg, 6.94 mmol) y TEA (3.5 ml, 25.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se

añadió agua helada (10 ml). La porción acuosa se extrajo con DCM (3×20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice para obtener azetidin-1-il(2-cloropirimidin-4-il)metanona (300 mg, 23 % de rendimiento). LC-MS: m/z 198.0, 200.0 [M+H]⁺.

Etapa B. Síntesis de azetidin-1-il(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)metanona

A una mezcla de (azetidin-1-il)(2-cloropirimidin-4-il)metanona (300 mg, 1.52 mmol) y 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[5,4-c]piridina (391 mg, 1.52 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió DIEA (589 mg, 4.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La porción acuosa se extrajo con DCM (3×20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se concentró y se purificó por Prep-HPLC (fase móvil: ACN-H₂O + NH₄HCO₃ al 0.1 %) para obtener azetidin-1-il(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)metanona (280 mg, 41 % de rendimiento). LC-MS: m/z 419.1 [M+H]⁺.

Etapa C. Separación SFC

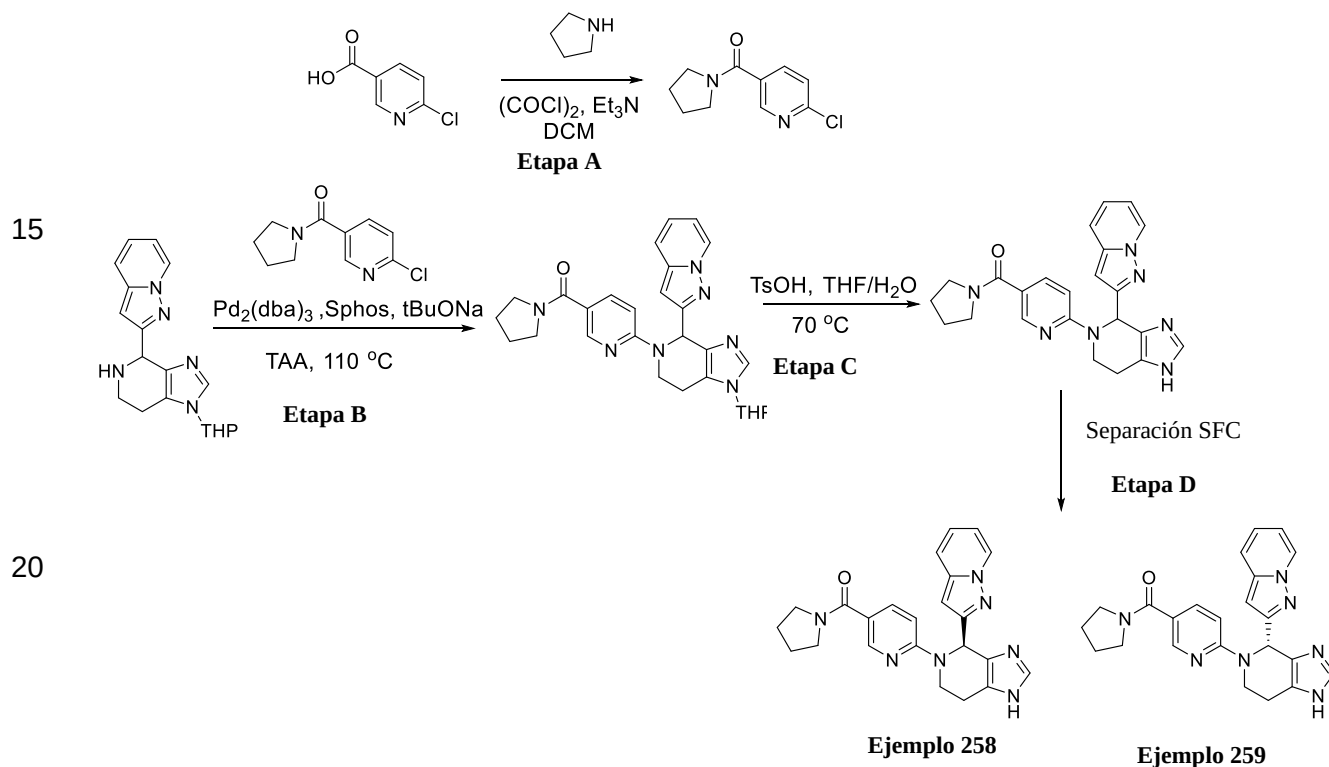
Azetidin-1-il(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)metanona (75.0 mg) se separó por SFC (Columna: ChiralPak AS, (4.6×100 mm, 3 μm); fase móvil: [CO₂-MeOH(DEA al 0.05 %)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (26.2 mg, Rt=1.617 min) y el Enantiómero #2 (25.9 mg, Rt=3.884 min).

Enantiómero #1 (Ejemplo 254), (R)-azetidin-1-il(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-

1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)metanona: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.02-4.91 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.47 (t, 1H), 2.87-2.59 (m, 2H), 2.29 (s, 2H); LC-MS: m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 100 % ee.

5 Enantiómero #2 (Ejemplo 255), (S)-azetidin-1-il(2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidin-4-il)metanona: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.09 (dd, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.47 (t, 1H), 2.88-2.62 (m, 2H), 2.29 (s, 2H); LC-MS: m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 100 % ee.

10 Preparación de los Ejemplos 258 y 259 de acuerdo con el Esquema general 2, el Método B y el Esquema general 5



Etapa A. Síntesis de (6-cloropiridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Se añadió cloruro de oxalilo (1.0 g, 7.62 mmol), seguido de DMF (2 gotas), a una solución de ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico (1.0 g, 6.35 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se recolectó en DCM (10 ml), y se añadieron tetrahidropirrol (0.5 g, 6.98 mmol) y Et₃N (1.0 g, 9.52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (30 ml) al residuo, y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (EtOAc al 0-29 % en PE) para proporcionar (6-cloropiridin-3-il)(tetrahidro-1H-pirrol-1-il)metanona (890 mg, 66 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77-8.36 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H); LC-MS: *m/z* 210.9, 212.9 [M+H]⁺.

Etapa B. Síntesis de (6-(4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona

A la solución de (6-cloropiridin-3-il)(tetrahidro-1H-pirrol-1-il)metanona (586 mg, 2.78 mmol) en 2-metilbutan-2-ol (6 ml) se añadió 4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[5,4-*c*]piridina (600 mg, 1.86 mmol), Sphos (152 mg, 0.37 mmol), terc-butoxido de sodio (535 mg, 5.57 mmol), y Pd₂(dba)₃ (170 mg, 0.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo nitrógeno, y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml), y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar (6-(4-(pirazolo[1,5-

a]piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona (217 mg, 23 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64-8.59 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 6H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.08-1.76 (m, 10H); LC-MS: *m/z* 498.2 [M+H]⁺.

Etapa C. Síntesis de (6-(4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona

A la solución de (6-(4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona (217 mg, 0.44 mmol) en THF (3 ml) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (376 mg, 2.18 mmol) y H₂O (0.3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) al residuo, y el pH de la porción acuosa se ajustó a un pH de 7 a 8 mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio. La porción acuosa se extrajo con DCM (30 ml×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por HPLC de preparación para dar (6-(4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona (107 mg, 59 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* 414.3 [M+H]⁺.

Etapa D. Separación SFC

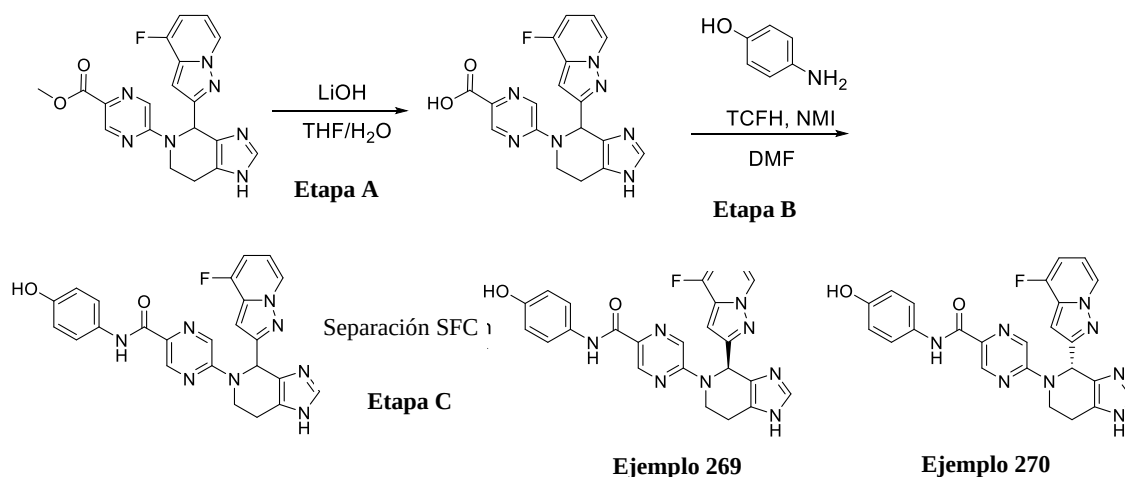
(6-(4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona (107 mg) se separó por SFC (columna: ChiralPak IB (250×30 mm, 5 μm); fase móvil: [CO₂-MEOH (0.1 %NH₃H₂O)]; B %: 35 %; modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (20.1 mg, *R*_t=3.701 min) y el Enantiómero #2 (17.9 mg,

Rt=5.332 min).

Enantiómero #1 (Ejemplo 258), (R)-(6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.96 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98-6.57 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.85-4.45 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 5H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.82 (s, 4H); LC-MS: m/z 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 100 % ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 259), (S)-(6-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.96 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98-6.56 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.99-4.50 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 5H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.66-2.58 (s, 1H), 1.82 (s, 4H); LC-MS: m/z 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 100 % ee.

Preparación de los Ejemplos 269 y 270 de acuerdo con los Esquemas generales 4A y 4B



Etapa A. Síntesis del ácido 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxílico

A una solución de metilo 5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-

imidazo[5,4-c]piridin-5-il]pirazina-2-carboxilato (2.0 g, 5.08 mmol) en THF (15 ml) se añadió LiOH (10.0 ml, 15.0 mmol, 1.5 mol/ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 6 mediante la adición de HCl (1N) y luego se concentró hasta secarse para

proporcionar ácido 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxílico (1.9 g, 99 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.01 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 4.81 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H); LC-MS: m/z 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B. Síntesis de 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida

A una solución de ácido 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxílico (60.0 mg, 0.16 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 4-aminofenol (34.5 mg, 0.32 mmol), [cloro(dimetilamino)metilideno]-dimetilamonio-hexafluoro- λ 5-fosfanuida (TCFH) (53.3 mg, 0.19 mmol) y 1-metilimidazol (NMI) (39.0 mg, 0.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió en agua (5 ml). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml $\times$ 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 ml $\times$ 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó con prep-HPLC (Columna C18 (fase móvil: MeCN al 0-36 % en agua desionizada (NH_4HCO_3 al 0.1 %)) para proporcionar 5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida (40.0 mg, 54 % de rendimiento). LC-MS: m/z 471.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

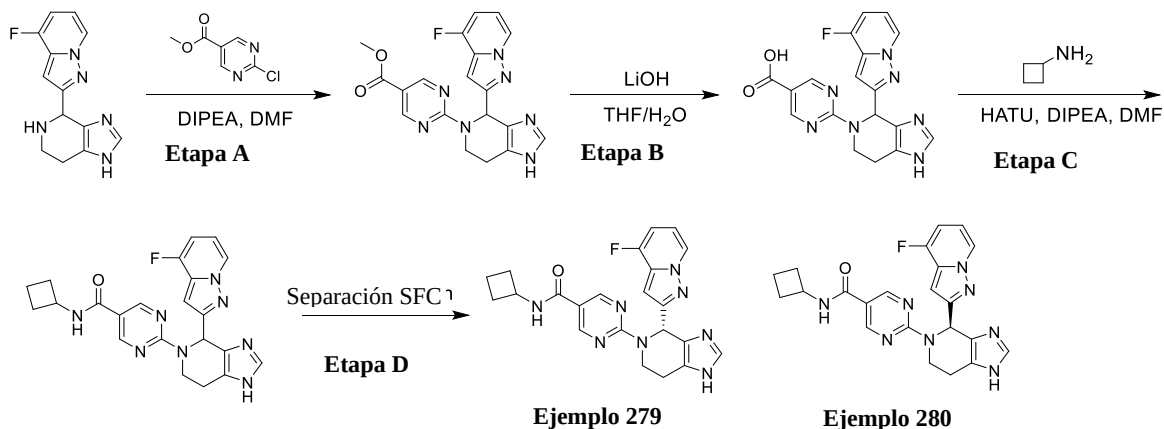
Etapa C. Separación SFC

5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida (30 mg, 0.06 mmol) se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD (100*4.6mm, 5 μ m); fase móvil: [CO₂-MeOH(0.05 % DEA)]; B %:40 %, modo de elución isocrática) para proporcionar el Enantiómero #1 (5.9 mg, Rt=2.296 min, 20 % de rendimiento) y el Enantiómero #2 (6.0 mg, Rt=4.659 min, 20 % de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 269), (R)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.61 (d, 3H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.91-6.77 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 3H), 4.94 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.75 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 471.2 [M+H]⁺; 100% ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 270), (S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.61 (d, 3H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.91-6.77 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 3H), 4.94 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.75 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 471.2 [M+H]⁺; 99.4% ee.

Preparación de los Ejemplos 279 y 280 de acuerdo con los Esquemas generales 4A y 4B



Etapa A: Síntesis de metil 2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxilato

A una solución de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina (500 mg, 1.94 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (754 mg, 5.83 mmol, 1.02 ml) y metil 2-cloropirimidina-5-carboxilato (369 mg, 2.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 12 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH/DCM al 0~4 % a 30 ml/min) para dar metil 2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxilato (580 mg, 69.8 % de rendimiento). LCMS: m/z 394.2 [M+H]⁺.

Etapla B: Síntesis del ácido 2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo [4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxílico

A una solución de metil 2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo [4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxilato (580 mg, 1.47 mmol) en THF (5 ml) y H₂O (5 ml) se añadió LiOH·H₂O (68.1 mg, 1.62 mmol). La mezcla se agitó a 15°C durante 14 h y después se concentró a presión reducida. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un pH de aproximadamente 4 mediante la adición de HCl 2 M. Se formó y recolectó un precipitado mediante filtración y luego se secó bajo presión reducida para dar ácido 2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo [4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxílico (520 mg, 87.4 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 2 H), 8.44-8.61 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 6.88 (td, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.12 (br dd, 1 H), 3.46 (br dd, 1 H), 2.79-2.89 (m, 2 H); LCMS: m/z 380.1 [M+H]⁺.

Etapla C: Síntesis de N-ciclobutil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-

5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida

A una solución de ácido 2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 264 μ mol) y ciclobutanamina (28.1 mg, 395 μ mol, 33.9 μ l) en DMF (2 ml) se añadió HATU (120 mg, 316 μ mol) y DIPEA (102 mg, 791 μ mol, 138 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se purificó después por prep-HPLC (Columna: Boston Prime C18 (150*30 mm*5 μ m); fase móvil: [agua (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; gradiente: 30 %-60 % B durante 11 min) para dar N-ciclobutil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida (90 mg). LCMS: m/z 433.2 [M+H]⁺.

Etapa D: Separación SFC

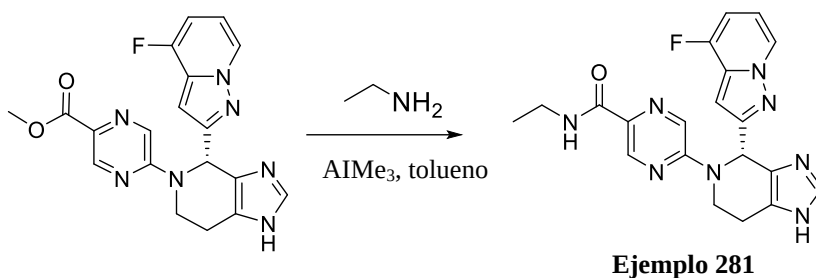
Ácido 2-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 264 μ mol) se separó por SFC (columna: CI DAICEL CHIRALPAK (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-EtOH (0.1 %NH₃H₂O)]; B %:60 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (35,8 mg, Rt=1.099 min, 31.3 % de rendimiento) y el Enantiómero #2 (36.5 mg, Rt=1.989 min, 31.7% de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 279), (S)-N-ciclobutil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, METANOL -d₄) δ 8.82 (s, 2 H), 8.29 (br d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.74-6.83 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.17 (br dd, 1 H), 4.47 (quin , 1 H), 3.42-3.58 (m, 1 H), 2.81-2.96 (m, 1 H), 2.65-2.78 (m, 1 H), 2.25-2.43 (m, 2 H), 1.99-2.20 (m, 2 H), 1.67-1.89 (m, 2 H); LCMS: m/z 433.2 [M+H]⁺; SFC: 100 % ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 280), (R)-N-ciclobutil-2-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz,

METANOL - d_4) δ 8.82 (s, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.79 (td, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.17 (dd, 1 H), 4.47 (quin, 1 H), 3.45-3.57 (m, 1 H), 2.83-2.97 (m, 1 H), 2.69-2.79 (m, 1 H), 2.27-2.40 (m, 2 H), 2.04-2.16 (m, 2 H), 1.68-1.91 (m, 2 H); LCMS: m/z 433.3 $[M+H]^+$; SFC: 99.8 % ee.

5 Síntesis del Ejemplo 281 de acuerdo con el Esquema general 7

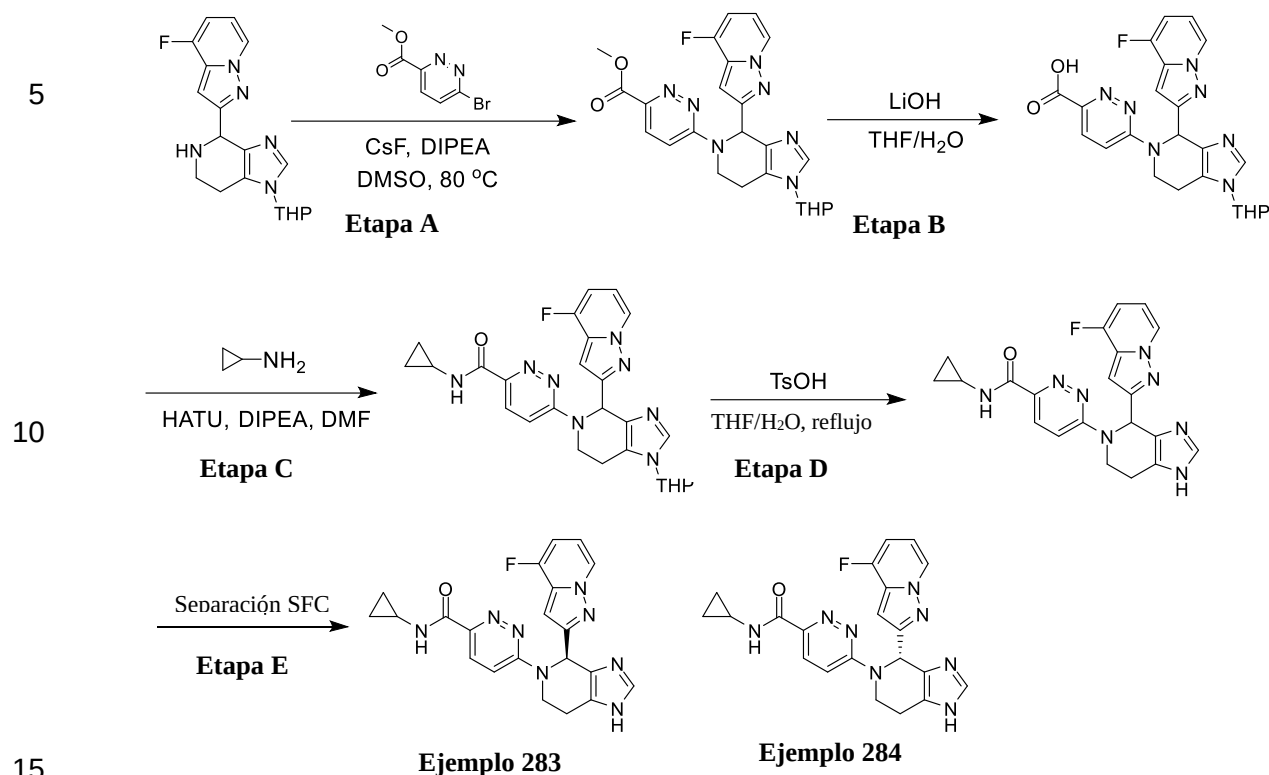


Síntesis de (S)-N-etil-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxamida

A una mezcla de metil (S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato (40.0 mg, 0.10 mmol) y etilamina (0.1 ml, 2.0 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió trimetilaluminio (0.2 ml, 0.20 mmol, 1.0 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la porción acuosa se extrajo con DCM (3×20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por Prep-HPLC (fase móvil: ACN- H_2O + NH_4HCO_3 al 0.1 %) para obtener el Ejemplo 675 (28.0 mg, 69 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.38 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.84 (dd, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 1.09 (t, 3H); LC-MS: m/z 407.2 $[M+H]^+$; ≥ 99 % ee (basado en la enantiopureza del intermediario quiral (S)-

5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato).

Preparación de los Ejemplos 283 y 284 de acuerdo con los Esquemas generales 4A y 4B



Etapa A: Síntesis de metil 6-[4-(4-fluoropirazolo [1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il,6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxilato

A una solución de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il,4,5,6,7-

20 tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina (3 g, 8.79 mmol) y metil 6-bromopiridazina-3-carboxilato

(2.29 g, 10.6 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió CsF (2.67 g, 17.6 mmol y DIPEA (3.41 g,

26.4 mmol, 4.59 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo

atmósfera de N₂. Se añadió EtOAc (200 ml) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se

lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró

hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de MeOH al 0~5 %:DCM a 30 ml/min) para dar metil 6-[4-(4-fluoropirazolo [1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxilato (4 g). LCMS: m/z 478.3 [M+H]⁺.

5 Etapa B: Síntesis del ácido 6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxílico

A una solución de metilo 6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxilato (4 g, 8.38 mmol) en THF (30 ml) se añadió LiOH.H₂O (422 mg, 10.1 mmol) en H₂O (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó a
10 temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se añadió solución de HCl 4 M a la mezcla de reacción hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente igual al pH 6. Se formó un precipitado y se recolectó mediante filtración, se secó al vacío y luego se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 20 g columna flash de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~20% MeOH:DCM a 40 ml/min) para
15 dar ácido 6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropirano-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxílico (3.4 g, 80.0 % de rendimiento). LCMS: m/z 464.2 [M+H]⁺.

Etapa C: Síntesis de N-ciclopropil-6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxamida

20 A una solución de ácido 6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxílico (3.4 g, 7.34 mmol) en DMF (30 ml) se añadió DIPEA (2.84 g, 22.0 mmol, 3.83 ml), HATU (4.18 g, 11.0 mmol) y ciclopropanamina (2.09 g, 36.7 mmol, 2.54 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de N₂. Se añadió EtOAc (200 ml) a la mezcla de reacción, y

la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 40 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de MeOH al 0~5 %:DCM a 40 ml/min) para dar N-ciclopropil-6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxamida (2.2 g, 56.1 % de rendimiento). LCMS: m/z 503.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: Síntesis de N-ciclopropil-6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxamida

A una solución de N-ciclopropil-6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxamida (3.4 g, 6.77 mmol) en THF (25 ml) y H_2O (5 ml) se añadió TsOH (2.33 g, 13.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas y luego se concentró al vacío. Se añadió EtOAc (200 ml) al residuo, y la capa orgánica se lavó con solución ac. sat. de NaHCO_3 (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por prep-HPLC (Columna: Boston Prime C18 (150*30 mm*5 μm); fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente:20 %-50 % B durante 11 min) para dar N-ciclopropil-6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxamida (1.3 g, 45.9 % de rendimiento). LCMS: m/z 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

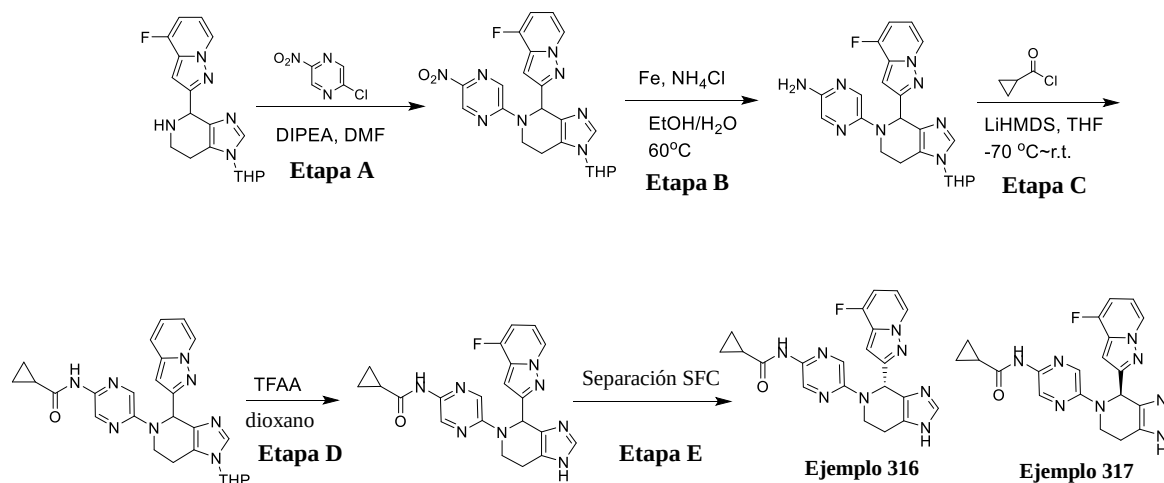
Etapa E: Separación SFC

N-ciclopropil-6-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]piridazina-3-carboxamida (1.3 g) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm,10 μm); fase móvil: $[\text{CO}_2\text{-i-PrOH}(0.1 \text{ \%NH}_3\text{H}_2\text{O})]$; B %:55 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (276 mg, $R_t=0.831$ min, 9.3 % de rendimiento) y el Enantiómero #2 (234 mg, $R_t=2.076$ min, 8.3% de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 283), (R)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida: ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8.32 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.88-6.99 (m, 2 H), 6.79 (td, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.78 (br dd, 1 H), 3.68 (ddd, 1 H), 2.93-3.04 (m, 1 H), 2.88 (tt, 1 H), 2.79 (br dd, 1 H), 0.79-0.87 (m, 2 H), 0.64-0.71 (m, 2 H); LCMS: m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 99.6 % ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 284), (S)-N-ciclopropil-6-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida: ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8.32 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.93 (dd, 2 H), 6.79 (td, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 3.69 (ddd, 1 H), 2.94-3.05 (m, 1 H), 2.88 (tt, 1 H), 2.79 (br dd, 1 H), 0.79-0.86 (m, 2 H), 0.65-0.71 (m, 2 H); LCMS: m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 100 % ee.

Preparación de los Ejemplos 316 y 317 de acuerdo con el Esquema general 8



Etapa A: Preparación de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-5-(5-nitropirazin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridina

A una solución de 2-cloro-5-nitro-pirazina (280 mg, 1,76 mmol) y 4-(4-fluoropirazolo[1,5-

a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina (500 mg, 1.46 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (946 mg, 7.32 mmol, 1.28 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió EtOAc (30 ml) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 20 g columna flash de sílice SepaFlash® eluyente de DCM/MeOH al 0~10 % a 20 ml/min) para proporcionar 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-5-(5-nitropirazin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridina (540 mg, 66.7 % de rendimiento). LCMS: m/z 465.2 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de 5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-amina

A una solución de 4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-5-(5-nitropirazin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridina (540 mg, 1.16 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió Fe (519 mg, 9.30 mmol) y NH₄Cl (498 mg, 9.30 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de DCM/MeOH al 0 ~ 10 % a 20 ml/min) para proporcionar 5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-amina (320 mg, 61.2 % de rendimiento). LCMS: m/z 435.2 [M+H]⁺.

Etapa C: Preparación de N-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución de 5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-amina (270 mg, 621 µmol) en THF (3 ml) se añadió

gota a gota LiHMDS (1 M, 746 μ l) a -70 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -70 °C y luego se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (97.4 mg, 932 μ mol, 84.6 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13.5 h, y luego se agregó solución de NH₄Cl ac. sat. (20 ml) a la mezcla de reacción. La porción acuosa se extrajo con DCM (3×20 ml), y la capa orgánica combinada se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de EtOAc/PE al 0~5 %, gradiente a 25 ml/min) para proporcionar N-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]ciclopropanocarboxamida (220 mg, 70.4 % de rendimiento). LCMS: m/z 503.3 [M+H]⁺.

Etapas D: Preparación de N-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo [4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida

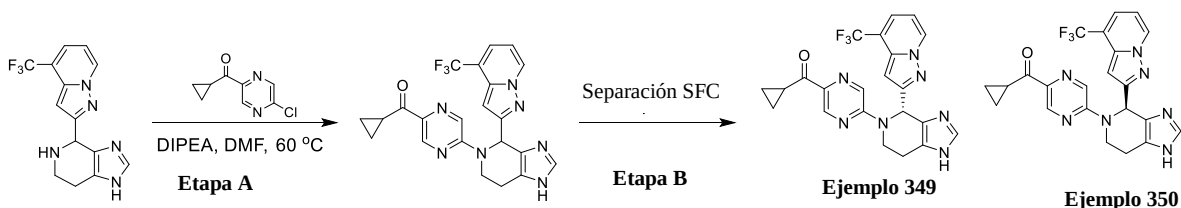
A una solución de N-[5-[4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-tetrahidropiran-2-il-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]ciclopropanocarboxamida (220 mg, 438 μ mol) en dioxano (4.5 ml) se añadió TFAA (919 mg, 4.38 mmol, 609 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió solución de NaHCO₃ a la mezcla de reacción hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente pH 9, y luego se añadió agua (10 ml). La porción acuosa se extrajo con DCM (3×15 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de MeOH/DCM al 0 ~ 5 % a 20 ml/min) para proporcionar N-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo [4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (110 mg, 50.9 % de rendimiento). LCMS: m/z 419.2 [M+H]⁺.

Etapa E: Separación SFC

N-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (100 mg) se separó por SFC (Columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-ACN/MeOH (NH₃H₂O al 0.1 %)]; B %:55 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (37 mg, Rt=1.096 min, 76.6 % de rendimiento) y el enantiómero #2 (39.2 mg, Rt=2.026 min, 85.4% de rendimiento). Enantiómero #1 (Ejemplo 316), (S)-N-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida: ¹H NMR (400 MHz, METANOL -d₄) δ 8.77 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.78 (td, 1 H), 6.66-6.75 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.55-4.66 (m, 1 H), 3.59 (ddd, 1 H), 2.89-3.03 (m, 1 H), 2.72 (br dd, 1 H), 1.79-1.88 (m, 1 H), 0.94-0.98 (m, 2 H), 0.83-0.88 (m, 2 H); LCMS: m/z 419.2 [M+H]⁺; SFC: 99.9 % ee.

Enantiómero 2 (Ejemplo 317), (R)-N-(5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida: ¹H NMR (400 MHz, METANOL -d₄) δ 8.77 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.78 (td, 1 H), 6.66-6.75 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.55-4.66 (m, 1 H), 3.59 (ddd, 1 H), 2.89-3.03 (m, 1 H), 2.72 (br dd, 1 H), 1.79-1.88 (m, 1 H), 0.94-0.98 (m, 2 H), 0.83-0.88 (m, 2 H); LCMS: m/z 419.2 [M+H]⁺; SFC: 99.9 % ee.

Preparación de los Ejemplos 349 y 350 de acuerdo con el Esquema general 2, Método A



Etapa A. Preparación de ciclopropil-[5-[4-[4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1,4,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona

A una solución de 4-[4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (200 mg, 651 μ mol) y (5-clororazin-2-il)-ciclopropil-metanona (178 mg, 976 μ mol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (421 mg, 3.25 mmol, 567 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 15 h. Se añadió EtOAc (80 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con solución de Na₂CO₃ ac. sat. (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Boston Prime C18 (150*30 mm*5 μ m); fase móvil: [agua (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; gradiente:35 %-65 % B durante 11 min) para dar ciclopropil-[5-[4-[4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (100 mg, 33.7 % de rendimiento). LCMS: m/z 454.1 [M+H]⁺.

Etapas B: Separación SFC

Ciclopropil-[5-[4-[4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il]pirazin-2-il]metanona (100 mg) se separó por SFC (Columna: CI DAICEL CHIRALPAK (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-MeOH (0.1%NH₃H₂O)]; B %:55 %, modo de elución isocrática) para dar el Enantiómero #1 (42.9 mg, Rt=1.327 min, 39.0 % de rendimiento) y Enantiómero #2 (39.3 mg, Rt=2.331 min, 38.3% de rendimiento).

Enantiómero #1 (Ejemplo 349), (S)-ciclopropil(5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.75 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 6.94-7.03 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 4.91-4.96 (m, 1 H), 3.60-3.69 (m, 1 H), 3.33-3.36 (m, 1 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 1.09-1.13 (m, 2 H), 1.03-1.08 (m, 2 H); LCMS: m/z 454.2 [M+H]⁺; SFC: 100% ee.

Enantiómero #2 (Ejemplo 350), (R)-ciclopropil(5-(4-(4-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-

il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazin-2-il)metanona: ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8.74 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 6.92-7.03 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 4.91-4.96 (m, 1 H), 3.59-3.71 (m, 1 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 2.94-3.06 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 1.10 (dt, 2 H), 1.02-1.08 (m, 2 H); LCMS: m/z 454.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: 100% ee.

Los compuestos de la Tabla 1 se caracterizaron mediante el uso de NMR de protones y LCMS y se determinó el exceso enantiomérico. Ver Tabla 3.

Tabla 3

Ej. #	^1H NMR	LCMS: m/z	% ee
89	Datos proporcionados anteriormente		
90	Datos proporcionados anteriormente		
91	(400 MHz, METANOL- d_4) δ 8.05-8.28 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.43-7.50 (m, 2 H), 7.24-7.42 (m, 3 H), 6.94 (d, 1 H), 6.72 (t, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.49-4.74 (m, 2 H), 4.34 (br d, 1 H), 4.08-4.23 (m, 2 H), 3.80 (td, 1 H), 3.39-3.60 (m, 1 H), 3.03-3.20 (m, 1 H), 2.77-2.98 (m, 2 H), 2.69 (br dd, 1 H), 2.38 (s, 3 H)	493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	100%

5	92	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.09-8.39 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41-7.49 (m, 2 H), 7.25-7.39 (m, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 6.61-6.87 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.46-4.76 (m, 2 H), 4.35 (br d, 1 H), 4.04-4.27 (m, 2 H), 3.78 (td, 1 H), 3.43-3.62 (m, 1 H), 3.09 (td, 1 H), 2.82-2.98 (m, 2 H), 2.69 (br dd, 1 H), 2.40 (s, 3 H)	432.2 [M+H] ⁺	100%
10	93	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (d, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.65-6.86 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.66 (br dd, 1 H), 3.75 (t, 4 H), 3.42-3.62 (m, 5 H), 2.84-2.99 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H)	421.1 [M+H] ⁺	100%
15	94	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (d, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.66-6.85 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.62-4.73 (m, 1 H), 3.75 (t, 4 H), 3.35-3.68 (m, 5 H), 2.85-2.99 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H)	421.1 [M+H] ⁺	98.6%

5	95	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.25 (d, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.42-7.51 (m, 2 H), 7.26-7.41 (m, 3 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.77 (td, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.63-4.72 (m, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.35 (br d, 1 H), 4.08-4.25 (m, 2 H), 3.80 (td, 1 H), 3.45-3.56 (m, 1 H), 3.10 (td, 1 H), 2.79-2.99 (m, 2 H), 2.69 (br dd, 1 H)	497.2 [M+H] ⁺	100%
10	96	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.30 (d, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41-7.49 (m, 2 H), 7.26-7.40 (m, 3 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.66-6.85 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.70 (br d, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.36 (br d, 1 H), 4.08-4.23 (m, 2 H), 3.79 (td, 1 H), 3.44-3.59 (m, 1 H), 3.10 (td, 1 H), 2.80-2.98 (m, 2 H), 2.70 (br dd, 1 H)	497.2 [M+H] ⁺	99.5%
15	97	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.68 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.04 (br d, 2 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 7.37-7.54 (m, 2 H), 7.03-7.17 (m, 2 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.81 (td, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 5.06-5.20 (m, 1 H), 3.48-3.61 (m, 1 H), 2.86-2.98 (m, 1 H), 2.66-2.80 (m, 1 H)	440.2 [M+H] ⁺	100%
20				

5	98	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.91 (br d, 2 H), 7.48-7.54 (m, 2 H), 7.33 (br s, 2 H), 6.91-7.03 (m, 2 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.68 (td, 1 H), 6.49 (br s, 1 H), 4.96-5.04 (m, 1 H), 3.36-3.47 (m, 1 H), 2.75-2.85 (m, 1 H), 2.60 (br d, 1 H)	440.2 [M+H] ⁺	99.2%
10	99	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.86 (s, 2 H), 8.34 (br d, 1 H), 7.74-7.83 (m, 2 H), 7.63-7.71 (m, 2 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.34 (br s, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.78-6.86 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.28 (dd, 1 H), 3.57 (td, 1 H), 2.89-3.00 (m, 1 H), 2.80 (br dd, 1 H)	440.2 [M+H] ⁺	99.8%
15	100	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.86 (s, 2 H), 8.34 (d, 1 H), 7.79 (d, 2 H), 7.64-7.71 (m, 2 H), 7.54-7.60 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.79-6.87 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.28 (dd, 1 H), 3.57 (td, 1 H), 2.90-3.01 (m, 1 H), 2.76-2.86 (m, 1 H)	440.2 [M+H] ⁺	99.4%
20	101	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.22-8.41 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 (br d, 2 H), 7.20-7.31 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 6.84-6.96 (m, 2 H), 6.77 (td, 1 H), 6.26-6.56 (m, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.08 (br dd, 1 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 2.78-2.91 (m, 1 H), 2.64-2.74 (m, 1 H)	442.2 [M+H] ⁺	99.7%

5	102	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.25-8.40 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.21-7.32 (m, 3 H), 7.16 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.76-6.83 (m, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 5.09 (br dd, 1 H), 3.39-3.53 (m, 1 H), 2.84-2.94 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H)	442.1 [M+H] ⁺	94.4%
10	103	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.23-8.39 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.43 (br d, 2 H), 7.19-7.31 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 6.84-6.96 (m, 2 H), 6.77 (td, 1 H), 6.42 (br d, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.08 (br dd, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 2.79-2.91 (m, 1 H), 2.64-2.74 (m, 1 H)	442.2 [M+H] ⁺	98.2%
15	104	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.26-8.39 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.23-7.32 (m, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.76-6.83 (m, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 5.09 (br dd, 1 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 2.84-2.96 (m, 1 H), 2.67-2.75 (m, 1 H)	442.1 [M+H] ⁺	97.2%

5	105	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.67 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.04 (br d, 2 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 7.37-7.53 (m, 2 H), 7.03-7.22 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 6.75 (t, 1 H), 6.48 (br s, 1 H), 5.04-5.12 (m, 1 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 2.86-2.99 (m, 1 H), 2.71 (br d, 1 H), 2.41 (s, 3 H)	436.1 [M+H] ⁺	100%
	106	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.68 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.05 (br d, 2 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.45 (br s, 2 H), 7.03-7.18 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 6.76 (t, 1 H), 6.48 (br s, 1 H), 5.04-5.16 (m, 1 H), 3.46-3.59 (m, 1 H), 2.87-2.97 (m, 1 H), 2.67-2.75 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H)	436.2 [M+H] ⁺	98.9%
15	107	Datos proporcionados anteriormente		
	108	Datos proporcionados anteriormente		
	109	Datos proporcionados anteriormente		
	110	Datos proporcionados anteriormente		
20	111	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.78-8.92 (m, 2 H), 8.30 (br d, 1 H), 7.78 (br d, 2 H), 7.63-7.71 (m, 2 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.95-7.01 (m, 1 H), 6.77 (t, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.24 (br dd, 1 H), 3.57 (td, 1 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 2.79 (br dd, 1 H), 2.44 (s, 3 H)	436.2 [M+H] ⁺	97.5%

5	112	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.79-8.93 (m, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 7.79 (d, 2 H), 7.63-7.71 (m, 2 H), 7.54-7.61 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.78 (t, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 5.25 (br dd, 1 H), 3.58 (td, 1 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 2.75-2.83 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H)	436.2 [M+H] ⁺	97.3%
10	113	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.35 (d, 1 H), 8.20- 8.29 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.46 (br d, 2 H), 7.21- 7.33 (m, 3 H), 7.18 (s, 1 H), 6.94 (br d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.70-6.76 (m, 1 H), 6.22-6.46 (m, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 5.05 (br dd, 1 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 2.79-2.91 (m, 1 H), 2.63-2.75 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H)	438.2 [M+H] ⁺	100%
15	114	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (d, 1 H), 8.22- 8.30 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.45 (br d, 2 H), 7.21 (br s, 3 H), 7.17-7.20 (m, 1 H), 6.95 (br d, 1 H), 6.71-6.82 (m, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 5.07 (br dd, 1 H), 3.40-3.53 (m, 1 H), 2.83-2.97 (m, 1 H), 2.64-2.77 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H)	438.2 [M+H] ⁺	94.5%
20				

5	115	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.36 (d, 1 H), 8.24-8.28 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.46 (br d, 2 H), 7.21-7.32 (m, 3 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.71-6.77 (m, 1 H), 6.19-6.50 (m, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 5.02-5.07 (m, 1 H), 3.46 (td, 1 H), 2.78-2.92 (m, 1 H), 2.64-2.74 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H)	438.2 [M+H] ⁺	96.5%
10	116	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (d, 1 H), 8.28 (br d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.45 (br d, 2 H), 7.27 (dt, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 6.96 (br d, 1 H), 6.72-6.82 (m, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 5.04-5.09 (m, 1 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 2.84-2.95 (m, 1 H), 2.70 (br dd, 1 H), 2.42 (s, 3 H)	438.2 [M+H] ⁺	96.7%
15	117	Datos proporcionados anteriormente		
	118	Datos proporcionados anteriormente		
	119	Datos proporcionados anteriormente		
	120	Datos proporcionados anteriormente		

5	121	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.21 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.70 (td, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.02-5.11 (m, 1 H), 3.54-3.70 (m, 2 H), 3.31-3.39 (m, 1 H), 3.26 (br d, 2 H), 2.76-2.86 (m, 1 H), 2.63 (dd, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.53-1.64 (m, 4 H), 1.45 (br s, 2 H)	461.2 [M+H] ⁺	99.2%
10	122	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.17-8.22 (m, 1 H), 8.07-8.13 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.12 (br s, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.69 (td, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 3.52-3.73 (m, 2 H), 3.32-3.39 (m, 1 H), 3.26 (br s, 2 H), 2.72-2.83 (m, 1 H), 2.57-2.65 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.52-1.63 (m, 4 H), 1.45 (br d, 2 H)	461.2 [M+H] ⁺	100%
15	123	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.25-8.39 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.79 (td, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.03-5.22 (m, 1 H), 3.59 (t, 2 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 3.36 (t, 2 H), 2.82-2.93 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.86-2.03 (m, 4 H)	447.2 [M+H] ⁺	100%
20				

5	124	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.15-8.41 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.23 (br s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.74-6.83 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.14 (br dd, 1 H), 3.59 (t, 2 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 3.36 (t, 2 H), 2.82-2.97 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.86-2.11 (m, 4 H)	447.2 [M+H] ⁺	98.2%
	125	Datos proporcionados anteriormente		
	126	Datos proporcionados anteriormente		
10	127	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.21-8.35 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.73 (t, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.12 (br d, 1 H), 3.58 (t, 2 H), 3.41-3.53 (m, 1 H), 3.35 (t, 2 H), 2.82-2.95 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.40 (d, 6 H), 1.87-2.02 (m, 4 H)	443.2 [M+H] ⁺	100%
	128	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.21-8.33 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.12 (br d, 1 H), 3.59 (t, 2 H), 3.42-3.52 (m, 1 H), 3.36 (t, 2 H), 2.82-2.95 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.40 (d, 6 H), 1.89-2.02 (m, 4 H)	443.2 [M+H] ⁺	98.0%
15	129	Datos proporcionados anteriormente		
	130	Datos proporcionados anteriormente		
20	129	Datos proporcionados anteriormente		
	130	Datos proporcionados anteriormente		

5	216	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 9.00 (s, 2 H), 8.27-8.40 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.27-7.41 (m, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.77-6.88 (m, 1 H), 6.67-6.77 (m, 1 H), 5.23-5.29 (m, 1 H), 3.56 (td, 1 H), 2.87-2.98 (m, 1 H), 2.71-2.84 (m, 2 H), 1.17 (br s, 2 H), 1.06-1.12 (m, 2 H)	404.2 [M+H] ⁺	99.6%
10	217	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 9.01-9.12 (m, 2 H), 8.33 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.82 (td, 1 H), 6.67-6.74 (m, 1 H), 5.26 (dd, 1 H), 3.56 (td, 1 H), 2.88-3.00 (m, 1 H), 2.72-2.82 (m, 2 H), 1.14-1.18 (m, 2 H), 1.06-1.11 (m, 2 H)	404.2 [M+H] ⁺	99.3%
15	218	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.33-8.40 (m, 1 H), 8.28-8.32 (m, 1 H), 8.20-8.26 (m, 1 H), 7.58-7.67 (m, 1 H), 7.37-7.45 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 7.18-7.27 (m, 1 H), 6.88-6.98 (m, 1 H), 6.73-6.85 (m, 2 H), 6.58-6.68 (m, 1 H), 5.70-5.78 (m, 1 H), 4.63-4.72 (m, 1 H), 3.52-3.65 (m, 1 H), 2.87-3.01 (m, 1 H), 2.67 (s, 1 H)	442.2 [M+H] ⁺	99.8%
20				

5	219	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.34-8.39 (m, 1 H), 8.27-8.33 (m, 1 H), 8.21-8.25 (m, 1 H), 7.59-7.67 (m, 1 H), 7.37-7.45 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 7.18-7.27 (m, 1 H), 6.87-6.97 (m, 1 H), 6.74-6.83 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 5.70-5.78 (m, 1 H), 4.61- 4.73 (m, 1 H), 3.52-3.65 (m, 1 H), 2.86-3.01 (m, 1 H), 2.65-2.78 (m, 1 H)	442.2 [M+H] ⁺	94.6%
10	220	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.34-8.38 (m, 1 H), 8.27-8.33 (m, 1 H), 8.20-8.26 (m, 1 H), 7.58-7.69 (m, 1 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 7.20-7.27 (m, 1 H), 6.87-6.98 (m, 1 H), 6.74-6.85 (m, 2 H), 6.56-6.67 (m, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.63- 4.70 (m, 1 H), 3.53-3.64 (m, 1 H), 2.89-3.00 (m, 1 H), 2.68-2.79 (m, 1 H)	442.2 [M+H] ⁺	100%
15	221	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.34-8.38 (m, 1 H), 8.27-8.33 (m, 1 H), 8.17-8.25 (m, 1 H), 7.55-7.69 (m, 1 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 2 H), 7.16-7.26 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.72-6.83 (m, 2 H), 6.56-6.66 (m, 1 H), 5.71-5.82 (m, 1 H), 4.62-4.70 (m, 1 H), 3.51-3.65 (m, 1 H), 2.87-3.00 (m, 1 H), 2.67-2.78 (m, 1 H)	442.2 [M+H] ⁺	97.7%
20				

5	222	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.37 (s, 2 H), 8.31 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 6.90-6.98 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.05 (dd, 1 H), 4.44 (d, 1 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 2.85-2.97 (m, 1 H), 2.62-2.74 (m, 2 H), 2.00-2.20 (m, 2 H), 1.75-1.94 (m, 4 H)	420.2 [M+H] ⁺	99.7%
10	223	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.33-8.41 (m, 2 H), 8.26 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.77 (td, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.03 (br dd, 1 H), 4.42 (d, 1 H), 3.39-3.51 (m, 1 H), 2.81-2.93 (m, 1 H), 2.59-2.73 (m, 2 H), 1.97-2.19 (m, 2 H), 1.73-1.93 (m, 4 H)	420.2 [M+H] ⁺	94.0%
15	224	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.38 (s, 2 H), 8.32 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.15-7.27 (m, 1 H), 6.91-7.02 (m, 1 H), 6.76-6.86 (m, 1 H), 6.60-6.72 (m, 1 H), 5.03-5.10 (m, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 2.84-2.98 (m, 1 H), 2.62-2.76 (m, 2 H), 1.99-2.17 (m, 2 H), 1.73-1.94 (m, 4 H)	420.2 [M+H] ⁺	92.2%

5	225	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.38 (s, 2 H), 8.31 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.91-6.99 (m, 1 H), 6.76-6.84 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.06 (dd, 1 H), 4.44 (d, 1 H), 3.41-3.53 (m, 1 H), 2.85-2.96 (m, 1 H), 2.63-2.75 (m, 2 H), 1.99-2.19 (m, 2 H), 1.74-1.95 (m, 4 H)	420.2 [M+H] ⁺	99.2%
10	226	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.42-8.51 (m, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.89-6.95 (m, 1 H), 6.78 (td, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.04 (dd, 1 H), 3.89 (d, 1 H), 3.45 (ddd, 1 H), 2.83-2.97 (m, 1 H), 2.64-2.73 (m, 1 H), 1.13-1.22 (m, 1 H), 0.60-0.69 (m, 1 H), 0.45-0.58 (m, 2 H), 0.28-0.36 (m, 1 H)	406.2 [M+H] ⁺	76.5%
15	227	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.45-8.52 (m, 2 H), 8.32 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.89-6.98 (m, 1 H), 6.76-6.85 (m, 1 H), 6.63-6.70 (m, 1 H), 5.06 (dd, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 3.48 (ddd, 1 H), 2.85-2.98 (m, 1 H), 2.65-2.79 (m, 1 H), 1.15-1.25 (m, 1 H), 0.63-0.71 (m, 1 H), 0.47-0.61 (m, 2 H), 0.28-0.39 (m, 1 H)	406.2 [M+H] ⁺	56.7%
20				

5	228	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.43-8.49 (m, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.13-7.18 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.74-6.82 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.04 (dd, 1 H), 3.89 (d, 1 H), 3.46 (ddd, 1 H), 2.84-2.95 (m, 1 H), 2.65-2.76 (m, 1 H), 1.14-1.23 (m, 1 H), 0.60-0.69 (m, 1 H), 0.46-0.59 (m, 2 H), 0.26-0.36 (m, 1 H)	406.2 [M+H] ⁺	97.2%
10	229	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.46 (s, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.88-6.99 (m, 1 H), 6.78 (td, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.05 (dd, 1 H), 3.88-3.93 (m, 1 H), 3.42-3.51 (m, 1 H), 2.84-2.95 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 1.14-1.24 (m, 1 H), 0.60-0.69 (m, 1 H), 0.46-0.58 (m, 2 H), 0.27-0.36 (m, 1 H)	406.2 [M+H] ⁺	95.7%
15	230	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (dd, 1 H), 8.10- 8.18 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.43-7.52 (m, 2 H), 7.23 (t, 2 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.03-7.09 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.72 (td, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.76-3.86 (m, 1 H), 3.67 (td, 1 H), 2.79- 2.89 (m, 1 H), 2.70-2.78 (m, 1 H)	454.2 [M+H] ⁺	100%
20				

5	231	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (dd, 1 H), 8.11-8.18 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.24 (t, 2 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.03-7.09 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.73 (td, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.81 (dt, 1 H), 3.66 (ddd, 1 H), 2.79-2.89 (m, 1 H), 2.70-2.77 (m, 1 H)	454.2 [M+H] ⁺	98.0%
10	232	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.87 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.37 (t, 2 H), 7.11-7.20 (m, 1 H), 6.89-7.02 (m, 2 H), 6.83 (td, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.94-5.03 (m, 1 H), 3.59-3.72 (m, 1 H), 2.94-3.08 (m, 1 H), 2.83 (br dd, 1 H)	455.2 [M+H] ⁺	100%
15	233	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.87 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.37 (t, 2 H), 7.11-7.20 (m, 1 H), 6.96 (dd, 2 H), 6.83 (td, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 3.58-3.74 (m, 1 H), 2.94-3.09 (m, 1 H), 2.83 (br dd, 1 H)	455.2 [M+H] ⁺	100%

5	234	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.13-8.26 (m, 3 H), 7.51 (s, 1 H), 7.17-7.23 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.78-6.84 (m, 3 H), 6.68 (td, 1 H), 6.48-6.58 (m, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 4.90-4.93 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.30-3.38 (m, 1 H), 2.70-2.84 (m, 1 H), 2.52- 2.65 (m, 1 H)	472.2 [M+H] ⁺	99.7%
10	235	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.16-8.26 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 6.77-6.85 (m, 3 H), 6.63-6.71 (m, 1 H), 6.49-6.56 (m, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 4.91 (br s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.29-3.37 (m, 1 H), 2.72-2.83 (m, 1 H), 2.53- 2.62 (m, 1 H)	472.2 [M+H] ⁺	98.9%
15	236	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.14-8.27 (m, 3 H), 7.52 (s, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.77- 6.85 (m, 3 H), 6.67 (td, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.28-3.38 (m, 1 H), 2.71-2.84 (m, 1 H), 2.57 (dd, 1 H)	472.2 [M+H] ⁺	95.7%
20	237	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.13-8.28 (m, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.74- 6.87 (m, 3 H), 6.61-6.72 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 4.93 (dd, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.28- 3.39 (m, 1 H), 2.73-2.82 (m, 1 H), 2.53-2.64 (m, 1 H)	472.2 [M+H] ⁺	80.3%

5	238	Datos proporcionados anteriormente		
	239	Datos proporcionados anteriormente		
	240	Datos proporcionados anteriormente		
	241	Datos proporcionados anteriormente		
	242	Datos proporcionados anteriormente		
	243	Datos proporcionados anteriormente		
10	244	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.90-7.07 (m, 2 H), 6.76-6.86 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.80 (br d, 1 H), 4.74 (br t, 2 H), 4.19-4.30 (m, 2 H), 3.67 (ddd, 1 H), 2.91-3.05 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 2.40 (dt, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	100%
	245	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.85-7.00 (m, 2 H), 6.80 (td, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 4.74 (br t, 2 H), 4.23 (t, 2 H), 3.67 (ddd, 1 H), 2.92-3.06 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 2.40 (quin, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	100%
20				

5	246	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.80 (td, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.81-4.37 (m, 6 H), 3.10-3.23 (m, 1 H), 2.73 (dd, 1 H), 2.10-2.35 (m, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	100%
	247	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.79 (td, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82-4.35 (m, 6 H), 3.11-3.24 (m, 1 H), 2.73 (dd, 1 H), 2.12-2.29 (m, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	99.4%
10	248	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 1H), 8.58 (dd, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.81 (t, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.31-5.06 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 3H), 0.83-0.61 (m, 4H)	401.2 [M+H] ⁺	100%
	249	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.81-8.66 (m, 1H), 8.57 (dd, 2H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.30-6.93 (m, 3H), 6.80 (t, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.33-5.06 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 3H), 0.82-0.62 (m, 4H)	400.8 [M+H] ⁺	98.1%
15				
20				

5	250	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.68 (d, 1 H), 8.39-8.47 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.10-7.18 (m, 1 H), 6.74-6.90 (m, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.80 (br dd, 1 H), 4.68 (br t, 2 H), 4.17 (br t, 2 H), 3.55-3.67 (m, 1 H), 2.87-3.02 (m, 1 H), 2.69-2.80 (m, 1 H), 2.35 (quin, 2 H)	401.2 [M+H] ⁺	99.9%
	251	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (d, 1 H), 8.45 (s, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.13-7.21 (m, 1 H), 6.83 (br t, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 4.80-4.83 (m, 1 H), 4.71 (t, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 3.63 (ddd, 1 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 2.77 (br dd, 1 H), 2.37 (quin, 2 H)	401.2 [M+H] ⁺	99.2%
15	252	Datos proporcionados anteriormente		
	253	Datos proporcionados anteriormente		
	254	Datos proporcionados anteriormente		
	255	Datos proporcionados anteriormente		
20	256	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.80-8.69 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.33-5.08 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.86-2.65 (m, 3H), 0.83-0.63 (m, 4H)	419.2 [M+H] ⁺	100%

5	257	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.81-8.69 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.33-5.09 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 3H), 0.76-0.67 (m, 4H)	418.8 [M+H] ⁺	100%
	258	Datos proporcionados anteriormente		
	259	Datos proporcionados anteriormente		
10	260	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.50 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25-7.09 (m, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.59-3.47 (m, 3H), 2.90-2.68 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H).	415.2 [M+H] ⁺	100%
	261	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.50 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.59-3.47 (m, 3H), 2.93-2.64 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H)	415.2 [M+H] ⁺	96.3%
20	262	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.13-4.63 (m, 1H), 4.62-4.47 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 2H)	401.3 [M+H] ⁺	100%

5	267	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60-8.57 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.10 (s, 3H), 6.87-6.76 (m, 3H), 4.97 (dd, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.16 (s, 6H)	483.2 [M+H] ⁺	98.4%
	268	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60-8.55 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.10 (s, 3H), 6.87-6.76 (m, 3H), 4.95 (d, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.16 (s, 6H)	483.2 [M+H] ⁺	94.1%
	269	Datos proporcionados anteriormente		
	270	Datos proporcionados anteriormente		
	271	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93-6.75 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 1H), 1.16 (dd, 6H)	421.2 [M+H] ⁺	100%

5	276	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.75 (t, 2H), 0.59 (q, 2H)	433.2 [M+H] ⁺	100%
10	277	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.80 (s, 2 H), 8.29 (br d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.73-6.83 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.17 (br dd, 1 H), 3.45-3.58 (m, 1 H), 2.79-2.97 (m, 2 H), 2.74 (br dd, 1 H), 0.74-0.86 (m, 2 H), 0.57-0.65 (m, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	100%
15	278	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.80 (s, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.78 (td, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.16 (br dd, 1 H), 3.42-3.67 (m, 1 H), 2.78-2.95 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 1 H), 0.74-0.84 (m, 2 H), 0.56-0.68 (m, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	99.7%
20	279	Datos proporcionados anteriormente		
	280	Datos proporcionados anteriormente		
	281	Datos proporcionados anteriormente		

5	282	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.63-8.48 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.93-4.79 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H)	435.1 [M+H] ⁺	≥99%*
	283	Datos proporcionados anteriormente		
	284	Datos proporcionados anteriormente		
10	285	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.78 (s, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.73-6.83 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.16 (br dd, 1 H), 3.42-3.55 (m, 1 H), 2.83-2.95 (m, 1 H), 2.68-2.79 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 0.79-0.87 (m, 2 H), 0.63-0.73 (m, 2 H)	433.3 [M+H] ⁺	100%
	286	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.79 (s, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.79 (td, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.16 (dd, 1 H), 3.43-3.57 (m, 1 H), 2.84-2.96 (m, 1 H), 2.67-2.80 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 0.77-0.87 (m, 2 H), 0.62-0.75 (m, 2 H)	433.2 [M+H] ⁺	100%
15				
20				

5	287	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.30 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.85-6.73 (m, 3H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.87-4.67 (m, 1H), 3.56 (t, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 1H), 1.32-1.21 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H).	436.7 [M+H] ⁺	100%
10	288	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.30 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.86-6.73 (m, 3H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.86-4.66 (m, 1H), 3.55 (t, 1H), 2.87- 2.74 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H)	436.7 [M+H] ⁺	99.1%
15	289	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.43–4.25 (m, 2H), 3.87 (q, 2H), 3.63–3.48 (m, 1H), 2.92–2.67 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)	449.3 [M+H] ⁺	100%
20	290	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.87–4.83 (m, 1H), 4.43–4.28 (m, 2H), 3.87 (q, 2H), 3.58–3.52 (m, 1H), 2.90-2.68 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)	449.3 [M+H] ⁺	100%

5	291	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 6.85-7.04 (m, 2 H), 6.80 (td, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.48-4.58 (m, 1 H), 3.69 (ddd, 1 H), 2.92-3.07 (m, 1 H), 2.80 (br dd, 1 H), 2.36 (dtd, 2 H), 2.09-2.23 (m, 2 H), 1.74-1.86 (m, 2 H)	433.2 [M+H] ⁺	100%
10	292	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 6.94 (dd, 2 H), 6.80 (td, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.74-4.84 (m, 1 H), 4.53 (quin, 1 H), 3.69 (ddd, 1 H), 2.93-3.07 (m, 1 H), 2.70-2.86 (m, 1 H), 2.27-2.45 (m, 2 H), 2.06-2.24 (m, 2 H), 1.72-1.88 (m, 2 H)	433.2 [M+H] ⁺	98.7%
15	293	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.93 (dd, 2 H), 6.79 (td, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.73-4.83 (m, 1 H), 3.68 (ddd, 1 H), 2.92-3.07 (m, 1 H), 2.79 (br dd, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 0.83-0.95 (m, 2 H), 0.64-0.78 (m, 2 H)	433.2 [M+H] ⁺	100%

5	294	(400 MHz, METANOL- d_4) δ 8.32 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.87-7.01 (m, 2 H), 6.80 (td, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.74-4.82 (m, 1 H), 3.68 (ddd, 1 H), 2.91-3.07 (m, 1 H), 2.79 (br dd, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 0.84-0.90 (m, 2 H), 0.64-0.74 (m, 2 H)	433.2 [M+H] ⁺	99.3%
10	295	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.58-8.47 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.16-6.99 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 5.02-4.73 (m, 1H), 4.31-4.10 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.93-2.66 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.53 (s, 4H)	447.2 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
15	296	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.88-4.67 (m, 1H), 3.71-3.52 (m, 10H), 2.90-2.69 (m, 2H)	449.2 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
20	297	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.54-8.52 (m, 2H), 8.34 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.92-4.89 (m, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.26 (dd, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.89 (t, 3H)	434.7 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$

5	298	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09-12.02 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.75-6.73 (m, 2H), 4.96-4.82 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.55 (t, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H)	462.8 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
10	299	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.33 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.92-4.89 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.88-2.68 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 0.86 (d, 6H)	434.8 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
15	300	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.01 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.89-6.75 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.08-4.86 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 4H), 3.64-3.49 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H)	435.2 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
20	301	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.83 (dd, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.49 (d, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 0.75 (s, 4H)	449.1 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$

5	306	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.91-4.66 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H)	407.2 [M+H] ⁺	100%
	307	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.91-4.66 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H)	407.2 [M+H] ⁺	98.7%
10	308	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 6.90-6.75 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 4H), 2.95-2.70 (m, 2H), 1.13 (t, 6H)	435.2 [M+H] ⁺	100%
	309	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.61-8.51 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.93-6.80 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 4.91-4.66 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.90-2.66 (m, 2H), 1.14 (t, 6H)	435.3 [M+H] ⁺	99.7%
15	310	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.61-8.51 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.93-6.80 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 4.91-4.66 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.90-2.66 (m, 2H), 1.14 (t, 6H)	435.3 [M+H] ⁺	99.7%
20	311	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.61-8.51 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.93-6.80 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 4.91-4.66 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.90-2.66 (m, 2H), 1.14 (t, 6H)	435.3 [M+H] ⁺	99.7%

5	310	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58-8.38 (m, 2H), 8.04-7.92 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22-7.05 (m, 1H), 7.02-6.73 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 2H).	477.2 [M+H] ⁺	≥99%*
10	311	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 8.66-8.61 (m, 1H), 8.59-8.42 (m, 2H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 1H), 7.03-6.73 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.0-4.64 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 6H).	477.3 [M+H] ⁺	≥99%*
15	312	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12-11.97 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 3H), 3.83 (t, 1H), 3.56 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H)	449.3[M+H] ⁺	100%
20				

5	313	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11-11.97 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 3H), 3.83 (t, 1H), 3.56 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H)	449.2 [M+H] ⁺	100%
10	314	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.53-8.51 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 1.69 (d, 2H), 1.53 (d, 4H), 1.45 (d, 2H), 1.15 (s, 3H)	491.1 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
15	315	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 1.69 (t, 2H), 1.55 (d, 4H), 1.37 (t, 2H), 1.11 (s, 3H)	491.2 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
20	316	Datos proporcionados anteriormente		
	317	Datos proporcionados anteriormente		

5	318	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.99 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.90-4.66 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.11-2.83 (m, 4H), 2.77-2.63 (m, 1H), 1.13 (t, 3H)	421.2 [M+H] ⁺	100%
10	319	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 4.88-4.63 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.11-2.82 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 1H), 1.12 (t, 3H)	421.3 [M+H] ⁺	98.1%
15	320	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.11 (d, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)	449.3 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
20	321	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 1H)	379.2 [M+H] ⁺	100%

5	322	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 6.81-7.09 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 4.76-4.86 (m, 1 H), 3.54-3.68 (m, 1 H), 2.91-3.04 (m, 1 H), 2.73-2.88 (m, 2 H), 0.77-0.85 (m, 2 H), 0.60-0.68 (m, 2 H)	469.2 [M+H] ⁺	100%
10	323	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 6.81-7.03 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 4.82-4.87 (m, 1 H), 3.56-3.67 (m, 1 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 2.74-2.87 (m, 2 H), 0.77-0.85 (m, 2 H), 0.61-0.67 (m, 2 H)	469.2 [M+H] ⁺	98.8%
15	324	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.33-8.53 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.82 (t, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.85 (br s, 1 H), 3.55-3.68 (m, 1 H), 2.90-3.04 (m, 1 H), 2.74-2.89 (m, 2 H), 0.76-0.87 (m, 2 H), 0.59-0.71 (m, 2 H)	435.2 [M+H] ⁺	100%
20	325	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.37-8.48 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.76-6.92 (m, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.84 (br s, 1 H), 3.61 (ddd, 1 H), 2.91-3.02 (m, 1 H), 2.74-2.87 (m, 2 H), 0.77-0.85 (m, 2 H), 0.59-0.68 (m, 2 H)	435.2 [M+H] ⁺	97.5%

5	330	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.22-7.02 (m, 1H), 6.94-6.78 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H)	480.2 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
10	331	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24-8.15 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.23-7.04 (m, 1H), 6.93-6.78 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.22-4.70 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 1H)	480.3 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
15	332	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.46-8.39 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.94-6.81 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.11-4.77 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H)	485.3 [M+H] ⁺	$\geq 99\%^*$
20	333	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.91-6.78 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 2H), 1.51 (dd, 2H), 1.29 (dd, 2H)	444.1 [M+H] ⁺	99.2%

5	334	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.84 (br d, 1 H), 6.71-6.79 (m, 1 H), 6.51-6.62 (m, 2 H), 4.82 (br d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.54-3.65 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 2.72-2.88 (m, 2 H), 0.76-0.85 (m, 2 H), 0.58-0.69 (m, 2 H)	431.2 [M+H] ⁺	100%
10	335	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.75 (t, 1 H), 6.46-6.60 (m, 2 H), 4.81 (br d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.53-3.68 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 2.73-2.88 (m, 2 H), 0.78-0.84 (m, 2 H), 0.62-0.67 (m, 2 H)	431.2 [M+H] ⁺	100%
15	336	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.77-7.23 (m, 4 H), 6.64 (s, 1 H), 4.80-4.84 (m, 1 H), 3.54-3.69 (m, 1 H), 2.91-3.04 (m, 1 H), 2.73-2.88 (m, 2 H), 0.77-0.87 (m, 2 H), 0.52-0.69 (m, 2 H)	467.2 [M+H] ⁺	100%
20	337	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.79-7.20 (m, 4 H), 6.64 (s, 1 H), 4.83 (br s, 1 H), 3.56-3.68 (m, 1 H), 2.91-3.03 (m, 1 H), 2.73-2.88 (m, 2 H), 0.77-0.87 (m, 2 H), 0.58-0.69 (m, 2 H)	467.2 [M+H] ⁺	99.4%

5	338	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.71 (d, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.77 (br s, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 4.96 (br d, 1 H), 3.61-3.73 (m, 1 H), 2.91-3.02 (m, 1 H), 2.74-2.88 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 0.76-0.88 (m, 2 H), 0.52-0.70 (m, 2 H)	415.2 [M+H] ⁺	100%
10	339	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.71 (d, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.72-6.85 (m, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 3.67 (ddd, 1 H), 2.90-3.04 (m, 1 H), 2.75-2.89 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 0.77-0.85 (m, 2 H), 0.58-0.70 (m, 2 H)	415.3 [M+H] ⁺	95.0%
15	340	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.93 (s, 1H), 8.59-8.49 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 4.88-4.52 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.71-2.57 (m, 1H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H)	418.1 [M+H] ⁺	100%

5	341	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.93 (s, 1H), 8.60-8.48 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.53 (s, 1 H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 4.85-4.52 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H)	418.1 [M+H] ⁺	98.7%
10	342	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.58 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.75-6.83 (m, 2 H), 4.16 (br dd, 1 H), 3.68-3.80 (m, 1 H), 3.09-3.21 (m, 1 H), 2.84 (tt, 1 H), 2.67 (br dd, 1 H), 0.74-0.83 (m, 2 H), 0.54-0.61 (m, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	100%
15	343	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.58 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.75-6.83 (m, 2 H), 4.16 (br dd, 1 H), 3.68-3.78 (m, 1 H), 3.09-3.21 (m, 1 H), 2.84 (tt, 1 H), 2.62-2.72 (m, 1 H), 0.75-0.84 (m, 2 H), 0.51-0.62 (m, 2 H)	419.2 [M+H] ⁺	99.7%

5	344	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.97 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.44-8.39 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.15-7.04 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.36-6.13 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 2.98-2.67 (m, 3H), 0.68-0.57 (m, 4H)	418.5 [M+H] ⁺	100%
10	345	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.98 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.39-6.13 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 2.98-2.68 (m, 3H), 0.68-0.57 (m, 4H)	418.3 [M+H] ⁺	95.2%
15	346	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.41-8.51 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.80-6.91 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 4.84 (br d, 1 H), 3.61 (ddd, 1 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 2.74-2.89 (m, 2 H), 0.78-0.85 (m, 2 H), 0.60-0.68 (m, 2 H)	485.2 [M+H] ⁺	99.7%
20	347	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.39-8.53 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.11-7.24 (m, 1 H), 6.79-6.98 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 4.84 (br d, 1 H), 3.57-3.67 (m, 1 H), 2.91-3.02 (m, 1 H), 2.75-2.87 (m, 2 H), 0.77-0.85 (m, 2 H), 0.61-0.67 (m, 2 H)	485.2 [M+H] ⁺	99.1%

5	348	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.83 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.28 (br d, 1 H), 7.61-7.76 (m, 3 H), 7.34 (t, 2 H), 7.06-7.17 (m, 1 H), 6.87-6.99 (m, 2 H), 6.75 (t, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.95-5.19 (m, 1 H), 3.59-3.73 (m, 1 H), 2.93-3.05 (m, 1 H), 2.74-2.90 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H)	451.2 [M+H] ⁺	100%
	349	Datos proporcionados anteriormente		
	350	Datos proporcionados anteriormente		
10	351	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 6.87 (t, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.91-4.94 (m, 1 H), 3.60-3.70 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 2.93-3.05 (m, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 1.02-1.12 (m, 4 H)	470.2 [M+H] ⁺	99.3%
	352	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.88 (t, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.92-4.94 (m, 1 H), 3.59-3.70 (m, 1 H), 3.32-3.37 (m, 1 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 2.77-2.87 (m, 1 H), 1.02-1.12 (m, 4 H)	470.2 [M+H] ⁺	97.5%
20				

5	353	(500 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.76 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 6.95 (br s, 1 H), 6.78 (t, 1 H), 6.52-6.64 (m, 2 H), 4.90-4.93 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.58-3.72 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 1 H), 2.94-3.06 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 1.02-1.16 (m, 4 H)	416.2 [M+H] ⁺	99.1%
10	354	(500 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.64 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.66 (t, 1 H), 6.41-6.52 (m, 2 H), 4.80-4.93 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.54 (ddd, 1 H), 3.22-3.27 (m, 1 H), 2.82-2.94 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 0.91-1.05 (m, 4 H)	416.2 [M+H] ⁺	98.5%
15	355	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.29 (br d, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.90-7.07 (m, 2 H), 6.75 (t, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.83-4.88 (m, 1 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.32-3.39 (m, 1 H), 2.93-3.04 (m, 1 H), 2.80 (br dd, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.01-1.13 (m, 4 H)	400.2 [M+H] ⁺	100%

5	356	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 6.92-7.03 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 4.91-4.96 (m, 1 H), 3.59-3.71 (m, 1 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 2.94-3.06 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 1.10 (dt, 2 H), 1.02-1.08 (m, 2 H)	483.2 [M+H] ⁺	100%
10	357	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 6.94-7.03 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 4.91-4.96 (m, 1 H), 3.60-3.69 (m, 1 H), 3.33-3.36 (m, 1 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 1.09-1.13 (m, 2 H), 1.03-1.08 (m, 2 H)	483.2 [M+H] ⁺	99.7%
15	358	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (d, 1 H), 8.38-8.53 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.77-6.93 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 4.83 (br d, 1 H), 3.56-3.68 (m, 1 H), 2.91-3.03 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 1.45 (s, 9 H)	501.2 [M+H] ⁺	100%
20	359	(400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (d, 1 H), 8.39-8.51 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.79-6.94 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 4.83 (br d, 1 H), 3.57-3.67 (m, 1 H), 2.92-3.04 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 1.46 (s, 9 H)	501.2 [M+H] ⁺	99.5%

5	360	(500 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.62 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 (t, 1 H), 6.54-6.61 (m, 2 H), 4.80 (br s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 (t, 2 H), 3.59-3.69 (m, 3 H), 2.93-3.04 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 1.92-2.00 (m, 4 H)	445.2 [M+H] ⁺	100%
10	361	(500 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.62 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 (t, 1 H), 6.53-6.61 (m, 2 H), 4.80 (br d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 (t, 2 H), 3.61-3.67 (m, 3 H), 2.94-3.03 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 1.93-1.98 (m, 4 H)	445.2 [M+H] ⁺	100%

En la Tabla 3, “*” representa que el % de ee informado se basa en la enantio pureza del intermediario quiral (S)-5-(4-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)pirazina-2-carboxilato usado.

Ensayo de flujo de fenilalanina basado en células

Las células que expresan R408W PAH se produjeron mediante la transducción de células A375 con lentivirus que codifican la PAH humana con la mutación R408W en pLVX-Puro, después se seleccionaron con puromicina hasta que se generaron líneas celulares estables. Las células A375 R408W se sembraron en placas de 96 pocillos en DMEM + FBS al 10 % a una densidad de 40,000 células/pocillo una hora antes de la adición del compuesto. Los compuestos se resuspendieron en DMSO, y se realizaron diluciones en serie de 2 veces para generar una curva de dosis de 10 puntos. Los compuestos se añadieron a las células sembradas en un volumen total de 100 µl y una concentración final de DMSO de 0.5 %.

Cada compuesto se probó por duplicado. Después de la adición del compuesto, las células se colocaron en una incubadora de cultivo de tejidos con 5 % de CO₂, 37 °C durante 24 horas. Después del período de incubación, se añadieron sepiapterina 20 µM y ¹³C₉,¹⁵N-fenilalanina 800 µM. Después de 4 horas, se retiró el medio celular. Se combinó una
5 alícuota de 10 µl de medio celular con 200 µl de tampón de extracción (80 % de acetonitrilo/20 % de H₂O) para cada pocillo. La determinación de la concentración de ¹³C-tirosina se evaluó mediante cromatografía de líquidos y espectrometría de masas.

Los compuestos específicos descritos en la presente se evaluaron en el ensayo anterior y de ellos se determinó la capacidad para inhibir SAM con una IC₅₀ de acuerdo con las
10 siguientes puntuaciones: (A) menor que o igual a 0.500 µM, (B) mayor que 0.500 y menor que 1.000 µM, (C) mayor que o igual a 1.000 y menor que 5.000 µM, (D) mayor que o igual a 5.000 µM, (E) sin ajuste, y (NT) no probado, como se muestra a continuación. Cuando un compuesto se probó múltiples veces, se informa el valor promedio de las pruebas.

15

20

5	Ej. N.º	AC₅₀		Ej. N.º	AC₅₀		Ej. N.º	AC₅₀		Ej. N.º	AC₅₀
	89	E		118	B		228	E		257	B
	90	B		119	D		229	E		258	E
	91	E		120	D		230	C		259	C
	92	A		121	D		231	C		260	E
10	93	E		122	B		232	D		261	A
	94	A		123	E		233	A		262	E
	95	E		124	C		234	D		263	C
	96	A		125	D		235	A		264	D
	97	E		126	B		236	A		265	B
15	98	C		127	D		237	C		266	A
	99	A		128	C		238	E		267	D
	100	D		129	E		239	A		268	A
	101	E		130	C		240	D		269	D
	102	E		131	D		241	D		270	C
20	103	C		132	C		242	A		271	A
	104	C		204	D		243	B		272	D
	105	E		205	C		244	C		273	A
	106	C		216	D		245	B		274	A
	107	A		217	A		246	E		275	A
	108	A		218	A		247	C		276	D
	109	D		219	A		248	E		277	B
	110	C		220	D		249	C		278	E
	111	A		221	D		250	A		279	A
	112	D		222	A		251	E		280	E
	113	E		223	B		252	E		281	A
	114	B		224	C		253	B		282	C
	115	B		225	D		254	B		283	D
	116	C		226	A		255	A		284	A
	117	A		227	A		256	E		285	B

5	Ej. N.º	AC ₅₀	Ej. N.º	AC ₅₀	Ej. N.º	AC ₅₀	Ej. N.º	AC ₅₀
	286	E	306	E	326	E	346	E
	287	A	307	C	327	A	347	A
	288	C	308	E	328	E	348	A
	289	C	309	A	329	B	349	A
	290	E	310	C	330	A	350	E
	291	A	311	C	331	A	351	A
	292	D	312	A	332	A	352	E
	293	A	313	E	333	B	353	A
	294	C	314	B	334	E	354	D
10	295	A	315	A	335	B	355	A
	296	B	316	B	336	E	356	E
	297	A	317	C	337	A	357	A
	298	A	318	B	338	C	358	A
	299	A	319	C	339	A	359	E
	300	C	320	A	340	D	360	A
15	301	C	321	B	341	C	361	E
	302	D	322	E	342	E		
	303	C	323	A	343	D		
	304	A	324	E	344	C		
	305	C	325	A	345	A		

Después de describir ahora completamente los métodos, compuestos y composiciones de materia proporcionados en la presente, los expertos en la técnica entenderán que estos pueden realizarse dentro de un rango amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de los métodos, compuestos y composiciones proporcionados en la presente o cualquiera de sus modalidades.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en la presente se incorporan completamente como referencia en la presente en su totalidad.

10

15

20