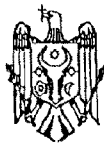




MD/EP 3523302 T2 2022.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3523302 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0907 (22) Data de depozit: 2017.10.10 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17787844.4, 2017.10.10 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3523302, 2019.08.14 (31) Numărul cererii prioritare: 201662406275 P; 201762447849 P; 201762491180 P; 201762531690 P; 201762566030 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.10.10; 2017.01.18; 2017.04.27; 2017.07.12; 2017.09.29 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2022, 2022.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 29/2022, 2022.07.20 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30
(71) Solicitant: ARRAY BIOPHARMA, INC., US (72) Inventatori: ANDREWS Steven W., US; ARONOW Sean, US; BLAKE James F., US; BRANDHUBER Barbara J., US; COLLIER James, US; COOK Adam, US; HAAS Julia, US; JIANG Yutong, US; KOLAKOWSKI Gabrielle R., US; MCFADDIN Elizabeth A., US; MCKENNEY Megan L., US; MCKNULTY Oren T., US; METCALF Andrew T., US; MORENO David A., US; RAMANN Ginelle A., US; TANG Tony P., US; REN Li, US; WALLS Shane M., US (73) Titular: ARRAY BIOPHARMA INC., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compuși pirazolo[1,5-a]piridină substituiți în calitate de inhibitori ai RET kinazei

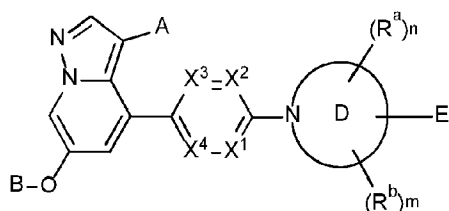
(57) Rezumat:

1

2

Sunt furnizați aici compuși cu
Formula I:

MD/EP 3523302 T2 2022.12.31



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care A, B, X¹, X², X³, X⁴, inelul D, E, R^a, R^b, n și m au semnificațiile date în

specificație, care sunt inhibitori de kinază RET și sunt utili în tratamentul și prevenirea bolilor care pot fi tratate cu un inhibitor de kinază RET, incluzând bolile și tulburările asociate cu RET.

Secvențe: 1

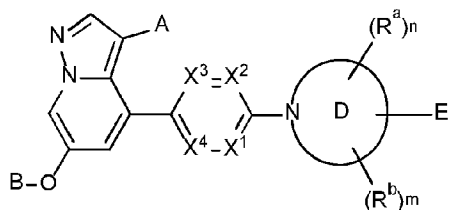
Revendicări: 16

(54) Substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine compounds as RET kinase inhibitors

(57) Abstract:

1

Provided herein are compounds of the Formula I:



I

2

or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein A, B, X¹, X², X³, X⁴, Ring D, E, R^a, R^b, n and m have the meanings given in the specification, which are inhibitors of RET kinase and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

Sequences: 1

Claims: 16

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

REFERINȚĂ ÎNCRUCIȘATĂ LA APLICAȚII ÎNRUDITE**5 FUNDAL**

Prezenta divulgare se referă la noi compuși care prezintă inhibarea kinazei rearanjată în timpul transfectării (RET), compoziții farmaceutice cuprinzând compuși, procedee pentru fabricarea compușilor, și utilizarea compușilor în terapie. Mai special, se referă la compuși pirazolo[1,5-a]piridină substituiți utili în tratamentul și prevenirea bolilor care pot fi tratate cu un inhibitor de RET kinază, incluzând bolile și tulburările asociate cu RET. US 2012/0277247 descrie anumiți compuși pirazolopiridină ca inhibitori ai JAK.

RET este un receptor transmembranar cu o singură trecere aparținând superfamiliei de tirozin kinază care este necesar pentru dezvoltarea normală, maturarea și întreținerea câtorva țesuturi și tipuri de celule (Mulligan, L. M., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186). Porțiunea extracelulară a kinazei RET conține patru repetări de tip caderin dependente de calciu implicate în legarea ligandului și o regiune juxtamembranară bogată în cisteină necesară pentru pliarea corectă a domeniului extracelular RET, în timp ce porțiunea citoplasmatică a receptorului include două subdomenii tirozin kinază.

Semnalizarea RET este mediată de legarea unui grup de proteine solubile ale liganzilor familiei (GFL-uri) factorului neurotrofic derivat din linia celulară glială (GDNF), care includ de asemenea neurturin (NTRN), artemin (ARTN) și persefin (PSPN) (Arighi și colab., Citokine Growth Rev., 2005, 16, 441-67). Spre deosebire de alți receptori tirozin kinază, RET nu se leagă direct la GFL-uri și necesită un coreceptor suplimentar: care este, unul din patru membri ai familiei receptorului- α al familiei GDNF (GFR α), care sunt legați la suprafața celulei printr-o legătură glicozilfosfatidilinozitol. GFL-urile și membrii familiei GFR α formează complexi binari care în schimb se leagă la RET și îl recrutează pe acesta în subdomeniile membranei bogate în colesterol, care sunt cunoscute ca plute lipidice, unde are loc semnalizarea RET.

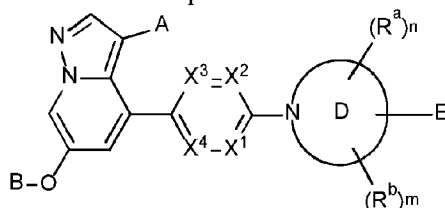
După legarea complexului ligand-coreceptor, dimerizarea RET și autofosforilarea pe reziduurile de tirozină intracelulară recrutează proteine adaptor și de semnalizare pentru a stimula multiple căi în aval. Legarea proteinei adaptor la aceste situsuri de andocare conduce la activarea căilor de semnalizare Ras-MAPK și PI3K-Akt/mTOR sau la recrutarea familiei CBL de ligaze ubiquitine care funcționează în reglarea RET negativă a funcțiilor mediate de RET.

Expresia și/sau activitatea RET aberantă a fost demonstrată în diferite cancere, tulburări gastrointestinale și sindrom de colon iritabil (IBS).

REZUMATUL INVENȚIEI

S-a descoperit acum că compușii pirazolo[1,5-a]piridină substituiți sunt inhibitori de RET kinază, și sunt utili pentru tratarea bolilor proliferative și cancerelor.

Corespunzător, este furnizat aici un compus cu Formula I:

**I**

sau sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în care A, B, X¹, X², X³, X⁴, inelul D, E, R^a, R^b, n și m sunt cum s-au definit aici.

Este de asemenea furnizată aici o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în amestec cu un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

De asemenea este furnizat aici un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a definit aici pentru utilizare în terapie.

De asemenea este furnizat aici un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a definit aici pentru utilizare în tratamentul cancerului și/sau inhibarea metastazei asociate cu un anumit cancer.

De asemenea este furnizat aici un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a definit aici pentru utilizare în tratamentul sindromului de colon iritabil (IBS) sau durerii asociate cu IBS.

De asemenea este furnizată un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a definit aici pentru utilizare în furnizarea de suport de îngrijire unui pacient cu cancer, incluzând prevenirea sau minimizarea tulburărilor gastrointestinale, și diareei, asociate cu tratamentul, incluzând tratamentul chimioterapeutic.

De asemenea este furnizat aici un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia pentru utilizare în inhibarea activității RET kinazei.

De asemenea este furnizat aici un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a definit aici, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau tulburări asociate cu RET.

De asemenea este furnizată aici o combinație farmaceutică pentru tratarea cancerului (de exemplu, un cancer asociat cu RET, și un cancer asociat cu RET având una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorii RET) la un pacient care are nevoie de aceasta, care cuprinde (a) un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, (b) un agent terapeutic suplimentar, și (c) opțional cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic, în care compusul cu Formula I sau sarea acceptabilă farmaceutic sau solvatul acestuia și agentul terapeutic suplimentar sunt formulate ca compoziții sau doze separate pentru utilizare simultană, separată sau secvențială pentru tratamentul cancerului, în care cantitățile compusului cu Formula I sau sării acceptabile farmaceutic sau solvatului acestuia și agentului terapeutic suplimentar sunt împreună eficiente în tratarea cancerului. De asemenea este furnizată aici o compoziție farmaceutică cuprinzând o astfel de combinație. De asemenea este furnizată aici utilizarea unei astfel de combinații pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul cancerului. De asemenea este furnizat aici un pachet sau produs comercial cuprinzând o astfel de combinație ca preparare combinată pentru utilizare simultană, separată sau secvențială.

De asemenea este furnizată aici o combinație farmaceutică pentru tratarea sindromului de colon iritabil (IBS) la un pacient care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea (a) unui compus cu Formula generală I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau solvat al acestuia, (b) unui agent terapeutic suplimentar, și (c) opțional a cel puțin unui purtător acceptabil farmaceutic, pentru utilizare simultană, separată sau secvențială pentru tratamentul IBS, în care cantitățile compusului cu Formula I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau solvat al acestuia și a agentului terapeutic suplimentar sunt împreună eficiente în tratarea IBS. De asemenea este furnizată aici o compoziție farmaceutică cuprinzând o astfel de combinație. De asemenea este furnizată aici utilizarea unei astfel de combinații pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul IBS. De asemenea este furnizat aici un pachet sau produs comercial cuprinzând o astfel de combinație ca preparare combinată pentru utilizare simultană, separată sau secvențială.

De asemenea este furnizat aici un procedeu pentru prepararea unui compus cu Formula I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau solvat al acestuia.

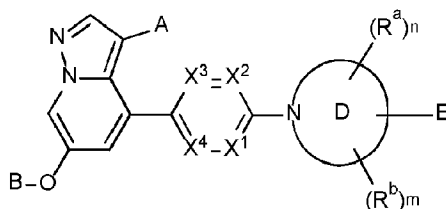
De asemenea este furnizat aici un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia obținut printr-un procedeu de preparare a compusului cum s-a definit aici.

În afară de cazul când se definește altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație ca cea înțeleasă în mod obișnuit de cineva având calificare obișnuită în domeniul căruia această invenție îi aparține. Metodele și materialele sunt descrise aici pentru utilizare în prezenta invenție; alte metode și materiale adecvate cunoscute în domeniu pot fi de asemenea utilizate.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției vor fi evidente din următoarea descriere detaliată și figuri, și din revendicări.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

1. Un compus cu Formula I:



I

și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia, în care:

X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt în mod independent CH, CCH_3 , CF sau N, în care zero, unul sau doi dintre X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt N;

A este H, CN, Cl, metil, etil sau ciclopropil;

B este:

(a) hidrogen,

(b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor,

- (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
 (d) dihidroxi alchil C3-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
 (e) (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6- substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor,
 5 (f) (R^1R^2N) alchil C1-C6- unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-;
 (g) $hetAr^1$ alchil C1-C3I-, unde $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S și este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent;
 10 (h) (cicloalchil C3-C6) alchil C1-C3-,
 (i) ($hetCyc^a$) alchil C1-C3-,
 (j) $hetCyc^a$,
 (k) (R^1R^2N)C(=O) alchil C1-C6- unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6,
 (l) (R^1R^2N)C(=O)-, unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6, sau
 15 (m) $hetCyc^aC(=O)$ alchil C1-C6-;
 $hetCyc^a$ este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6, halogen, (alchil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo, și (alcoxi C1-C6)C(=O)-;
 20 inelul D este
 (i) un inel heterociclic cu 4-7 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot, fiecare R^a este în mod independent alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6 sau (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-;
 R^b este (a) hidroxi,
 25 (c) $hetCyc^bCH_2$ - în care $hetCyc^b$ este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și în care $hetCyc^b$ este substituit opțional cu alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor),
 (e) R^cR^dN - sau
 (f) $R^cR^dNCH_2$ -;
 30 R^c este hidrogen sau alchil C1-C6; și
 R^d este hidrogen sau alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor);
 n este 0, sau 1;
 m este 0 sau 1;
 E este:
 35 (d) Ar^1 alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor,
 (e) $hetAr^2$ alchil C1-C6-,
 (g) Ar^1O -,
 (h) $hetAr^2O$ -,
 (l) $Ar^1C(=O)NR^g$ - unde R^g este H sau alchil C1-C6, sau
 40 (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - unde p este 0 sau 1;
 Ar^1 este fenil substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6- (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), cicloalchil C3-C6, hidroxi alchil C1-C6, (alchil C1-C6)SO₂-, R^eR^fN - și (R^eR^fN) alchil C1-C6- unde fiecare R^e și R^f este în mod independent H sau alchil C1-C6;
 45 $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S, sau un heteroaril biciclic cu 9-10 membri având 1-2 atomi de azot în inel, în care $hetAr^2$ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6- (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor) și hidroxi alcoxi C1-C6.
 50 Pentru numele chimice complexe utilizate aici, un grup substituent este de obicei denumit înaintea grupului la care el se atașează. De exemplu, metoxietil cuprinde un eșafodaj etil cu un substituent metoxi.
 55 Termenul „halogen” înseamnă -F (uneori referit în acest document ca „fluoro” sau „atomi de fluor”), -Cl, -Br și -I.
 Termenii „alchil C1-C3”, „alchil C3-C6”, „alchil C1-C6”, și „alchil C2-C6” așa cum s-au utilizat în acest document se referă la radicali hidrocarbură monovalenți cu catelă liniară sau ramificată saturată de unu până la trei, trei până la șase, unul până la șase, sau doi până la șase atomi de carbon, respectiv.
 60 Exemplele includ, metil, etil, 1-propil, izopropil, 1-butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, 2-metil-2-propil, pentil, neopentil, și hexil.

Termenul „alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 cum s-a definit aici, în care unu până la trei atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu unu până la trei atomi de fluor, respectiv. Exemplele includ, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-și trifluoroetil.

Termenul „alcoxi C1-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la radicali alcoxi monovalenți cu catenă liniară sau ramificat saturați de unu până la șase atomi de carbon, în care radicalul este pe atomul de oxigen. Exemplele include metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi și terț-butoxi.

Termenul „(alcoxi C1-C6) alchil C1-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la radicali monovalenți cu catenă liniară sau ramificată saturați de unu până la șase atomi de carbon, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare alcoxi C1-C6 cum s-a definit aici. Exemplele includ metoximetil (CH_3OCH_2-) și metoxietil ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$).

Termenul „(alcoxi C1-C6) alcoxi C1-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alcoxi C1-C6 cum s-a definit aici, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare alcoxi C1-C6 cum s-a definit aici. Exemplele includ metoximetoxi ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$) și etoximetoxi ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{O}-$).

Termenii „hidroxialchil C1-C6” și „hidroxialchil C2-C6”, așa cum s-au utilizat în acest document se referă la radicali alchil monovalenți cu catenă liniară sau ramificată saturați de unu până la șase sau de doi până la șase atomi de carbon, respectiv, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare hidroxi.

Termenul „dihidroxialchil C3-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C3-C6 cum s-a definit aici, în care doi atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o grupare hidroxi, grupările hidroxi furnizate nefiind pe același carbon.

Termenul „($\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$) alchil C1-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 cum s-a definit aici, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ -, în care R^1 și R^2 sunt cum s-au definit aici.

Termenul „hetAr¹ alchil C1-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 cum s-a definit aici, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare hetAr¹, în care hetAr¹ este cum s-a definit aici.

Termenul „cicloalchil C3-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil.

Termenul „inel cicloalchiliden C3-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un inel cicloalcan C3-C6 divalent derivat dintr-un inel hidrocarbură cu 3-6 membri saturat prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen din același atom de carbon, de exemplu, ciclopropiliden, ciclobutiliden, ciclopentiliden, și ciclohexiliden. El poate fi reprezentat într-o manieră ilustrativă prin următoarea structură în care n este 1, 2 sau 3:



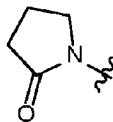
Termenul „(cicloalchil C3-C6) alchil C1-C3” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C3 cum s-a definit aici, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu un inel cicloalchil C3-C6. Un exemplu este ciclobutilmetil.

Termenul „(hetCyc^a) alchil C1-C3” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C3 cum s-a definit aici, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare hetCyc^a, în care hetCyc^a este cum s-a definit aici.

Termenul „Ar¹ alchil C1-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 cum s-a definit aici, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare Ar¹, în care Ar¹ este cum s-a definit aici.

Termenul „hetAr² alchil C1-C6” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 cum s-a definit aici, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare hetAr², în care hetAr² este cum s-a definit aici.

Termenul „oxo” așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă un oxigen care este dublu legat la un atom de carbon, adică, $=\text{O}$. De exemplu, într-o realizare când se face referire la hetCyc^a, un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți cu un oxo poate fi, de exemplu, un inel pirolidinil substituit cu oxo (de exemplu, un inel pirolidinonil), care poate fi reprezentat prin structura:



Termenul „inel spirociclic” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare având două inele îmbinate printr-o legătură spirociclică printr-un singur atom de carbon comun, în care fiecare inel este un inel cu 4-7 membri (incluzând atomul de carbon comun).

Termenul „heterospirociclic” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare având două inele îmbinate printr-o legătură spirociclică printr-un atom de carbon, în care fiecare inel are 4 până la 6 atomi în inel (cu un atom de carbon în inel fiind comun ambelor inele), și în care unul din atomii inelului este un atom de azot.

Termenul „compus”, așa cum s-a utilizat în acest document este înțeles ca incluzând toți stereoizomerii, izomerii geometrici, tautomerii, și izotopii structurilor reprezentate. Compuși de aici identificați prin nume sau structură ca o formă tautomerică particulară intenționează să includă alte forme tautomerice în afară de cazul când se specifică altfel.

Termenul „tautomer” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la compuși ale căror structuri diferă marcant în aranjamentul atomilor, dar care există în echilibru ușor și rapid, și trebuie să se înțeleagă că compușii furnizați aici pot fi reprezentați ca tautomeri diferiți, și când compușii au forme tautomerice, toate formele tautomerice sunt intenționate a fi în domeniul invenției, și denumirea compuşilor nu exclude nici un tautomer.

Se va aprecia că anumiți compuși furnizați aici pot conține unul sau mai mulți centri de asimetrie și pot fi prin urmare preparați și izolați într-un amestec de izomeri, un amestec racemic, sau într-o formă enantiomerică pură.

În anumite realizări cu Formula I, X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt în mod independent CH sau CF. În anumite realizări, fiecare dintre X^1 , X^2 , X^3 și X^4 este CH.

În anumite realizări cu Formula I, X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt în mod independent CH, CF sau N, în care unul dintre X^1 , X^2 , X^3 și X^4 este N și restul sunt în mod independent CH sau CF. În anumite realizări cu Formula I, X^1 este N, și X^2 , X^3 și X^4 sunt în mod independent CH sau CF. În anumite realizări, X^1 este N, și X^2 , X^3 și X^4 sunt CH.

În anumite realizări cu Formula I, X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt în mod independent CH, CF sau N, în care doi dintre X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt N. În anumite realizări cu Formula I, X^1 și X^3 sunt N și X^2 și X^4 sunt în mod independent CH sau CF. Într-o realizare, X^1 și X^3 sunt N și X^2 și X^4 sunt CH.

În anumite realizări cu Formula I, A este H.

În anumite realizări cu Formula I, A este Cl.

În anumite realizări cu Formula I, A este CN.

În anumite realizări cu Formula I, A este metil.

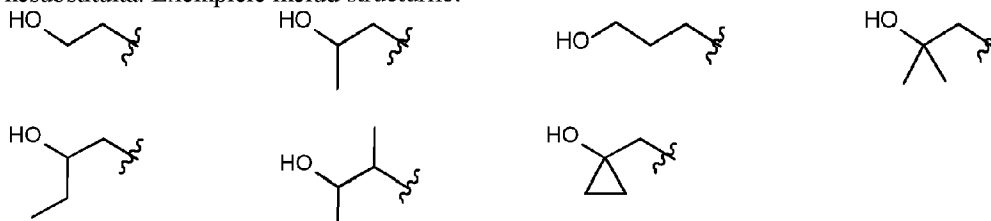
În anumite realizări cu Formula I, A este etil.

În anumite realizări cu Formula I, A este ciclopropil.

În anumite realizări cu Formula I, B este hidrogen.

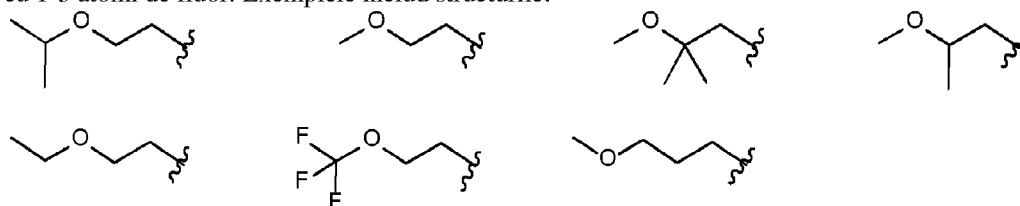
În anumite realizări cu Formula I, B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor. Exemplele includ metil, etil, propil, izopropil, izobutil, sec-butil, 2-etilbutil, neopentil, difluorometil, 2,2-difluoroetil, și 2,2,2-trifluoroetil. În anumite realizări, B este metil sau etil.

În anumite realizări cu Formula I, B este hidroxialchil C2-C6 în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. În anumite realizări, porțiunea alchil este nesubstituită. Exemplele includ structurile:

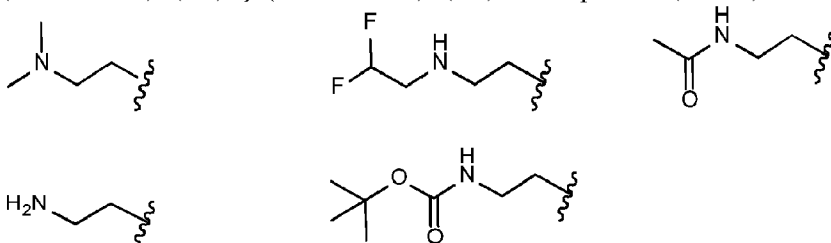


În anumite realizări cu Formula I, B este dihidroxialchil C3-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Un exemplu include 2,3-dihidroxipropil.

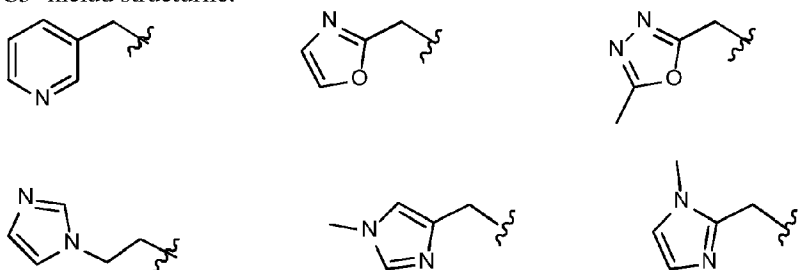
În anumite realizări cu Formula I, B este (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6- substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor. În anumite realizări cu Formula I, B este (alcoxi C1-C6) alchil C2-C6- substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor. Exemplele includ structurile:



În anumite realizări cu Formula I, B este alchil (R^1R^2N)C1-C6-, unde R^1 și R^2 sunt în mod independent H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-. Exemplele de (R^1R^2N) alchil C1-C6- includ structurile:

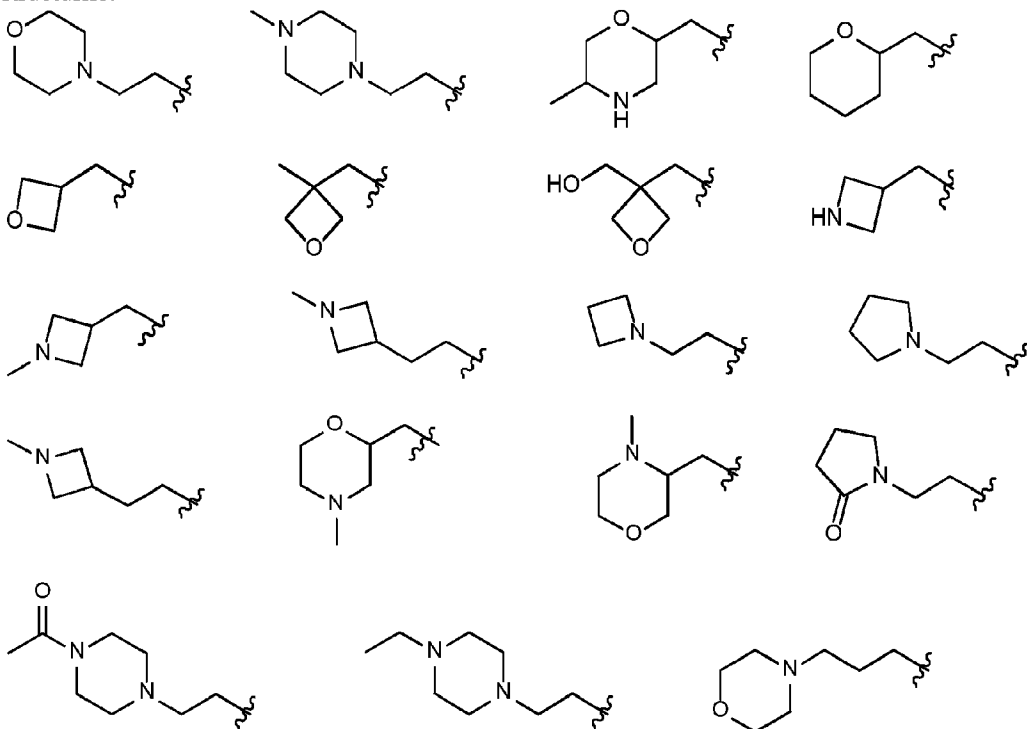


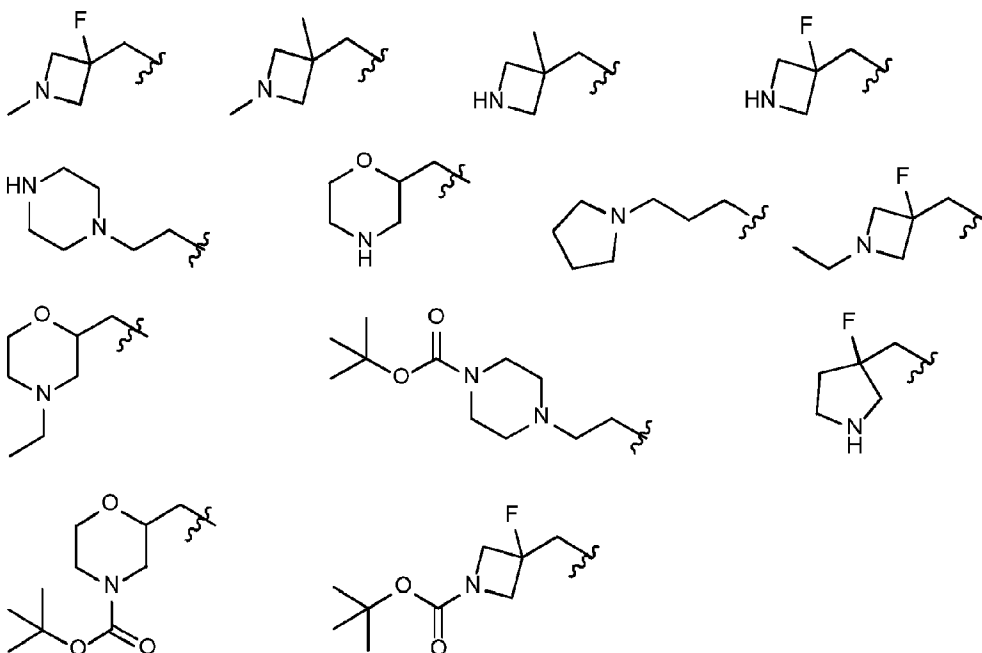
În anumite realizări cu Formula I, B este hetAr¹ alchil C1-C3-, unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent. În anumite realizări, hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și sunt substituiți opțional cu alchil C1-C6. Exemplele de hetAr¹ alchil C1-C3- includ structurile:



În anumite realizări cu Formula I, B este (cicloalchil C3-C6) alchil C1-C3- în care respectivul cicloalchil este substituit opțional cu OH. Un exemplu este ciclobutilmetil.

În anumite realizări cu Formula I, B este (hetCyc^a) alchil C1-C3-, unde hetCyc^a este cum s-a definit pentru Formula I. În anumite realizări cu Formula I, B este (hetCyc^a) alchil C1-C3-, unde hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6-, halogen, (alchil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo și (alcoxi C1-C6)C(=O)-. Exemplele includ structurile:

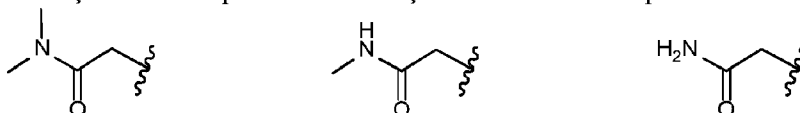




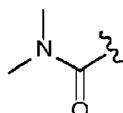
În anumite realizări cu Formula I, B este hetCyc^a, unde hetCyc² este cum s-a definit pentru Formula I. În anumite realizări, hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și sunt substituiți opțional cu OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor) sau hidroxiachil C1-C6-. Exemplele includ structurile:



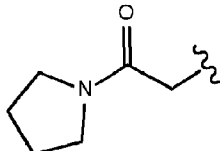
În anumite realizări cu Formula I, B este (R¹R²N)C(=O) alchil C1-C6- unde R¹ și R² sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6. Exemplele includ structurile:



În anumite realizări cu Formula I, B este (R¹R²N)C(=O)-, unde R¹ și R² sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6. Exemplele includ structura:

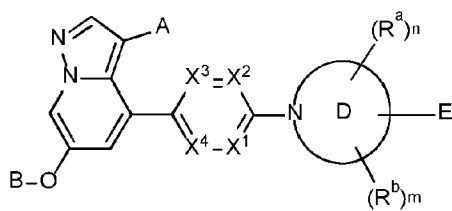


În anumite realizări cu Formula I, B este hetCyc^aC(=O) alchil C1-C6- unde hetCyc^a este cum s-a definit pentru Formula I. Un exemplu include structura:

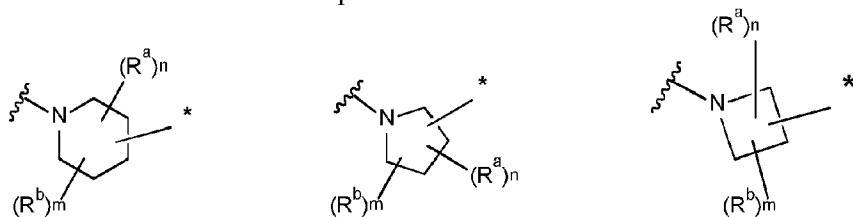


În anumite realizări cu Formula I, B este (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor sau (c) hidroxiachil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. În anumite realizări cu Formula I, B este (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor sau (c) hidroxiachil C2-C6-.

Referindu-ne acum la inelul D cu Formula I,

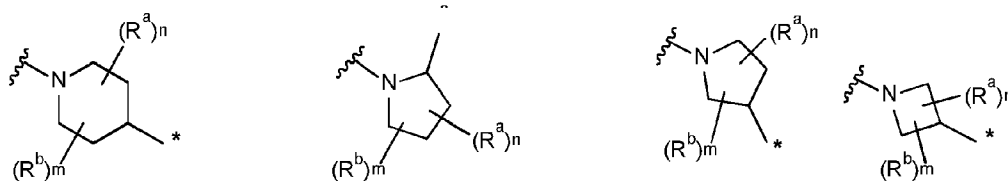
**I**

inelul D este un inel heterociclic cu 4-7 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot. Exprimarea „având un heteroatom în inel care este azot” când inelul D este un inel heterociclic cu 4-7 membri monociclic saturat, înseamnă că respectivul atom de azot din inel este atomul de azot prezentat în inelul D cu Formula I. Exemplele includ structurile:



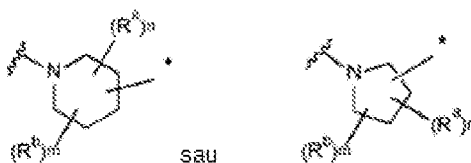
în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , asteriscul indică punctul de atașare al inelului D la gruparea E, și R^a , n , R^b și m sunt cum s-au definit pentru Formula I. Într-o realizare, n este 0. Într-o realizare, n este 1. Într-o realizare, m este 0 sau 1. Într-o realizare, m este 0. Într-o realizare, m este 1. Într-o realizare, n este 0 și m este 0 sau 1. Într-o realizare, n este 0 sau 1 și m este 0.

Într-o realizare cu Formula I, inelul D este un inel heterociclic cu 4-6 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot, selectat dintre structurile



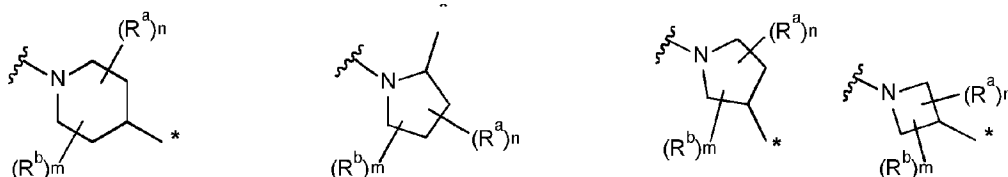
în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , asteriscul indică punctul de atașare al inelului D la gruparea E, și R^a , n , R^b și m sunt cum s-au definit pentru Formula I. Într-o realizare, n este zero. Într-o realizare, n este 1. Într-o realizare, m este 0 sau 1. Într-o realizare, m este 0. Într-o realizare, m este 1.

În anumite realizări cu Formula I, inelul D este un inel heterociclic cu 5-6 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot având structura:

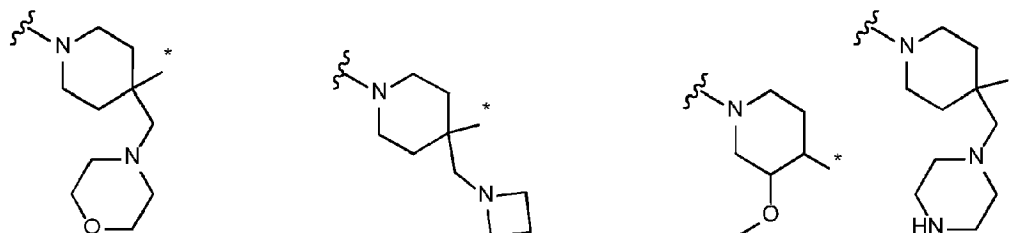
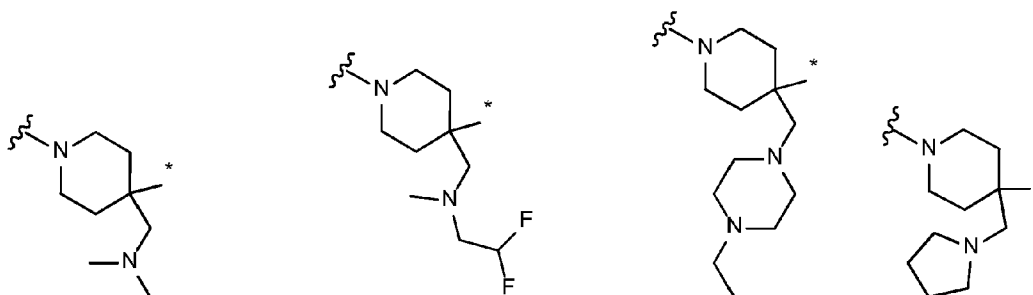
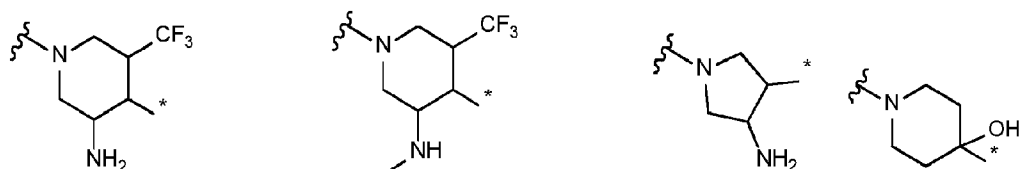
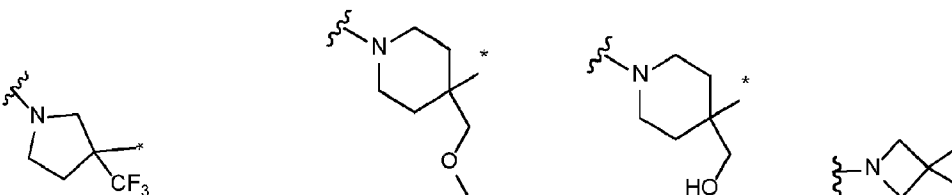
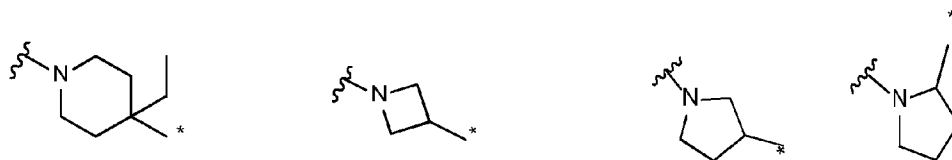
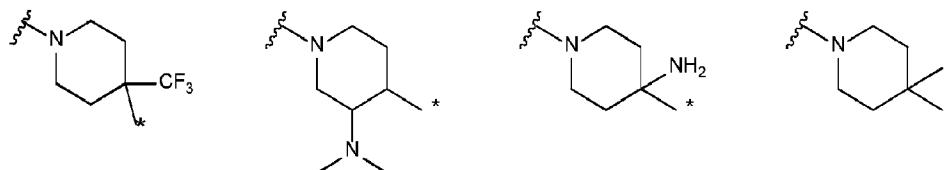
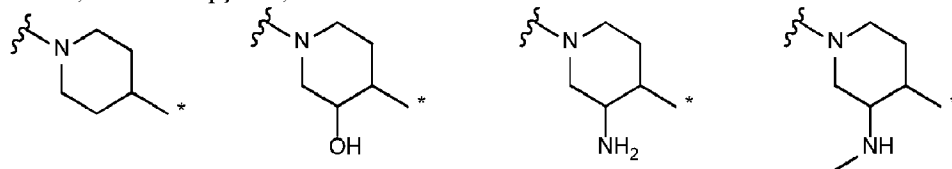


în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , asteriscul indică punctul de atașare al inelului D la gruparea E, și R^a , n , R^b și m sunt cum s-au definit pentru Formula I. Într-o realizare, fiecare R^a este selectat în mod independent dintre alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6 sau (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-. Într-o realizare, n este 0. Într-o realizare, n este 1. Într-o realizare, m este 0 sau 1. Într-o realizare, m este 0. Într-o realizare, m este 1. Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 6 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 5 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot.

În anumite realizări cu Formula I, inelul D este un inel heterociclic cu 4-6 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot, selectat dintre structurile:



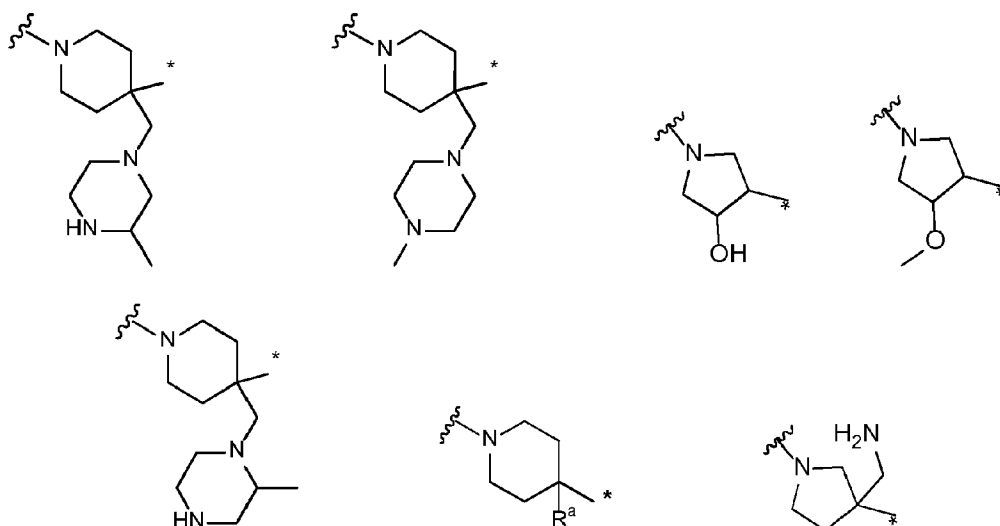
în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , asteriscul indică punctul de atașare al inelului D la gruparea E, și R^a , n, R^b și m sunt cum s-au definit pentru Formula I. Într-o realizare, fiecare R^a este selectat în mod independent dintre alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor) sau (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-. Într-o realizare, n este 0. Într-o realizare, n este 1. Într-o realizare, m este 0 sau 1. Într-o realizare, m este 0. Într-o realizare, m este 1. Într-o realizare, n este 0 sau 1 și m este 0 sau 1. Exemplele când inelul D este un inel heterociclic cu 4-7 membri saturat, substituit opțional, includ structurile:



10

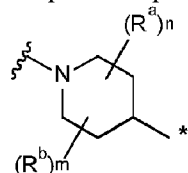
15

20

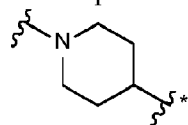


5 în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , și asteriscul indică punctul de atașare la gruparea E.

Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 6 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot, care poate fi reprezentat prin structura:



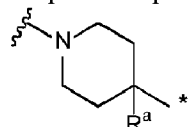
unde n și m sunt zero, ceea ce înseamnă că, inelul D poate fi reprezentat prin structura:



10 în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , și asteriscul indică punctul de atașare la gruparea E.

Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 4-7 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, R^b este (a) OH, (c) $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2$ -în care hetCyc^b este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O, în care hetCyc^b este substituit opțional cu alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (e) $R^cR^d\text{N}-$ sau (f) $R^cR^d\text{NCH}_2-$; R^c este hidrogen sau alchil C1-C6; și R^d este hidrogen sau alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor).

Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 6 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot, care poate fi reprezentat prin structura:



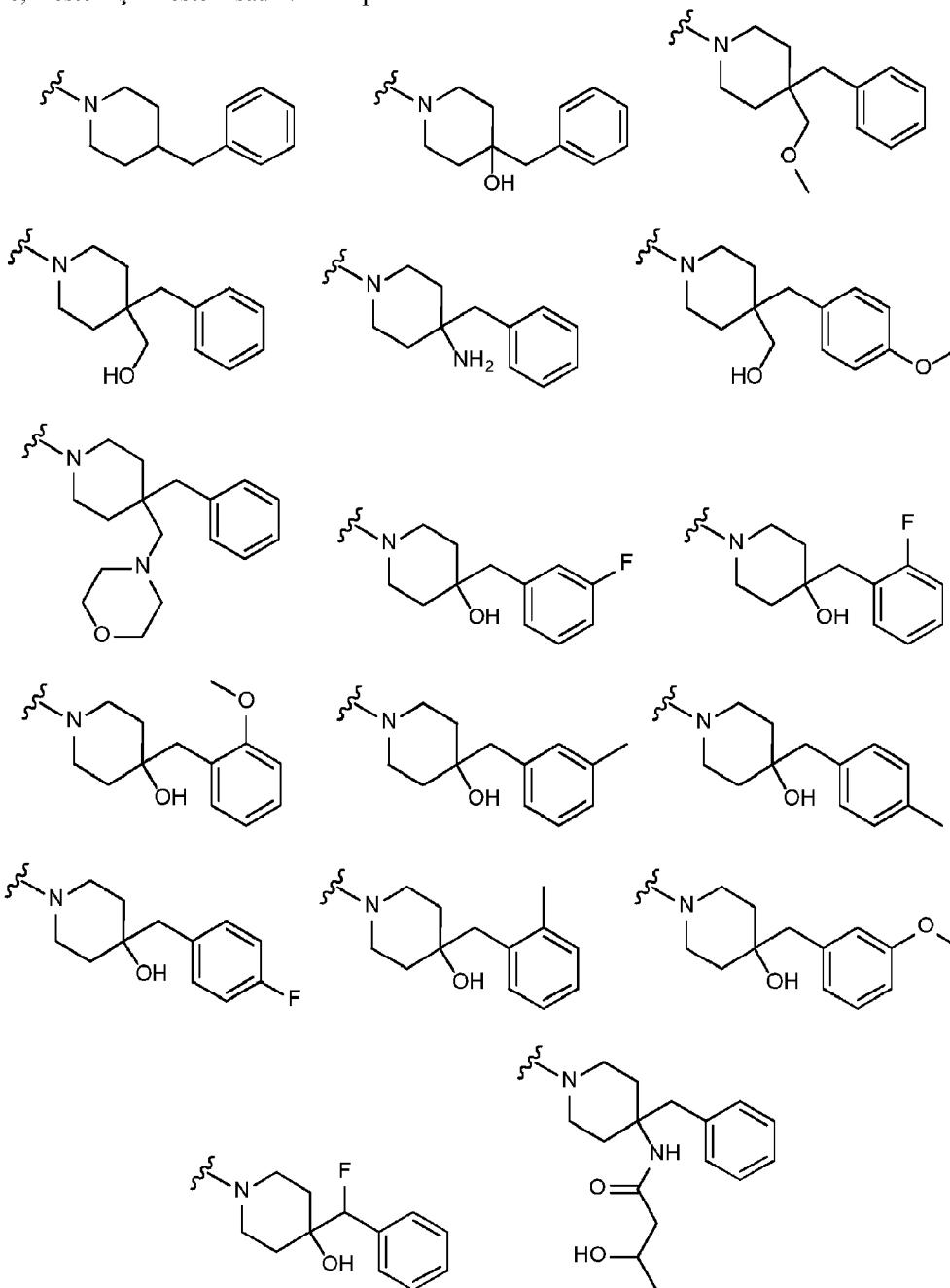
25 în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , și asteriscul indică punctul de atașare la gruparea E, și R^a este alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), alchil hidroxi alchil C1-C6 sau (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-. Într-o realizare, R^a este alchil C1-C6.

Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 6 membri monociclic saturat având un heteroatom în inel care este azot, care poate fi reprezentat prin structurile:

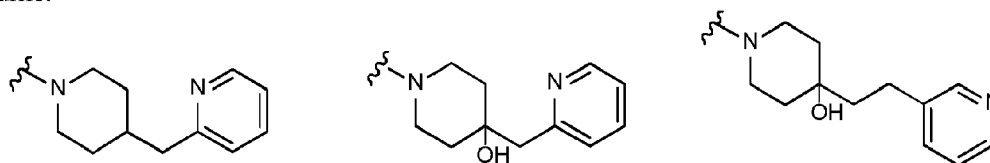


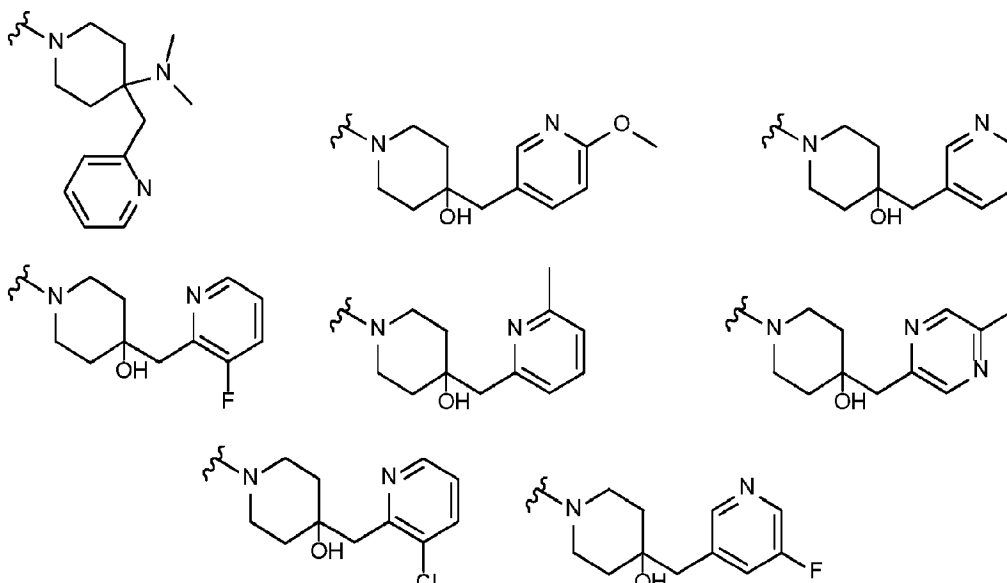
30 în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , și asteriscul indică punctul de atașare la gruparea E, și R^b este (a) OH, (c) $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2-$, (e) $R^cR^d\text{N}-$ sau (f) $R^cR^d\text{NCH}_2-$; R^c este hidrogen sau alchil C1-C6; R^d este hidrogen sau alchil C1-C6 (substituit opțional cu

Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 6 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, R^b este OH. Într-o realizare, n este 0, 1 sau 2 și m este 0 sau 1. Într-o realizare, n este 0 și m este 0 sau 1. Exemplele includ structurile:

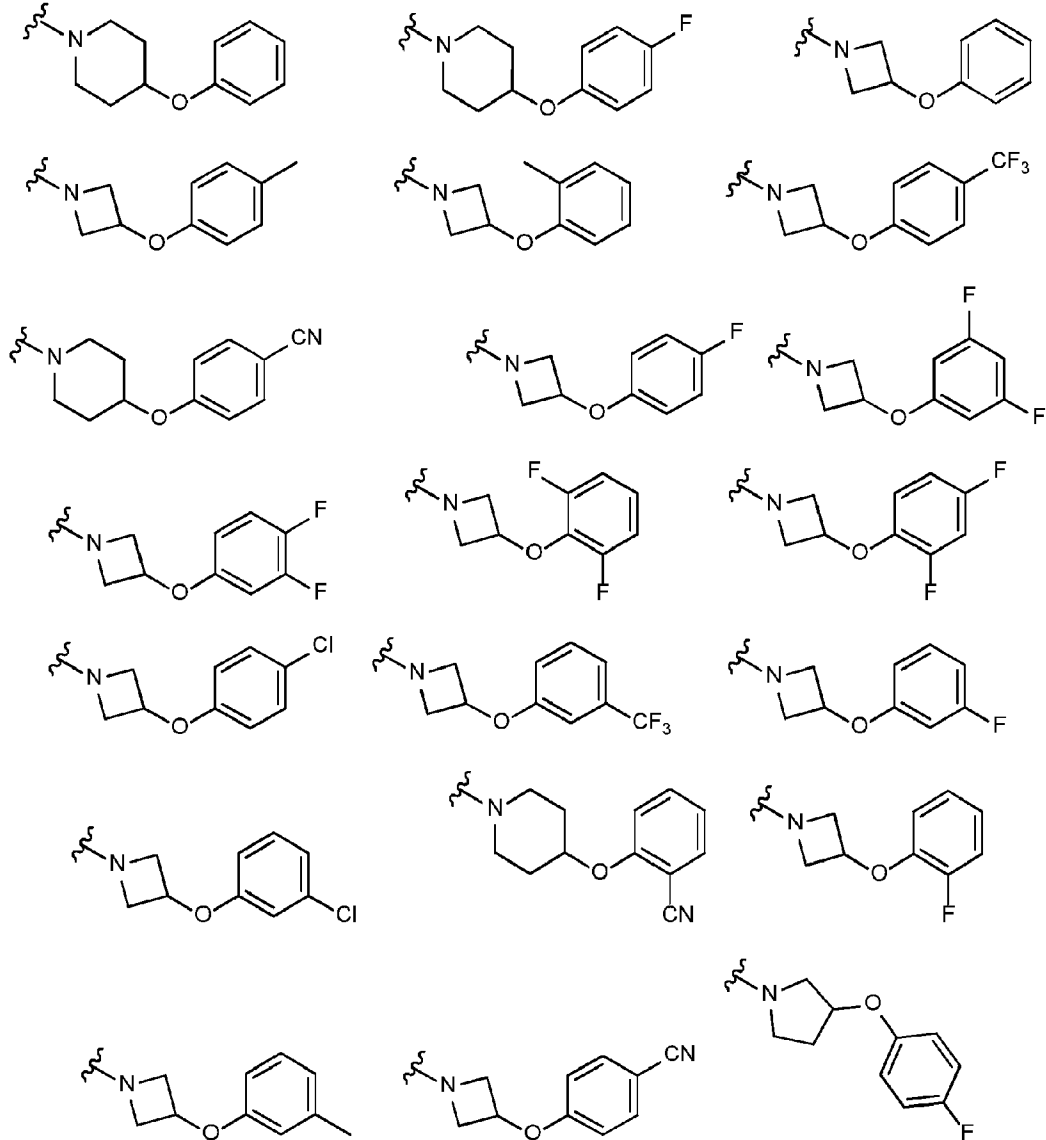


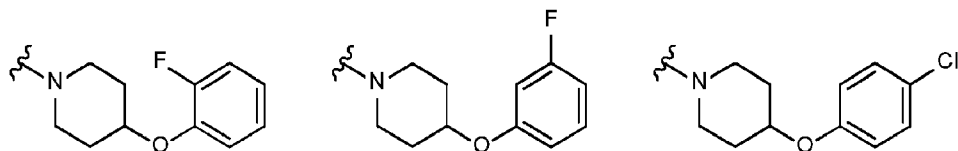
Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 6 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, n este 0 sau 1 și m este 0 sau 1. Într-o realizare, n este 0 și m este 0. Într-o realizare, n este 0 și m este 1. Într-o realizare, R^b este (a) hidroxi, (e) R^cR^dN-. Exemplele includ structurile:



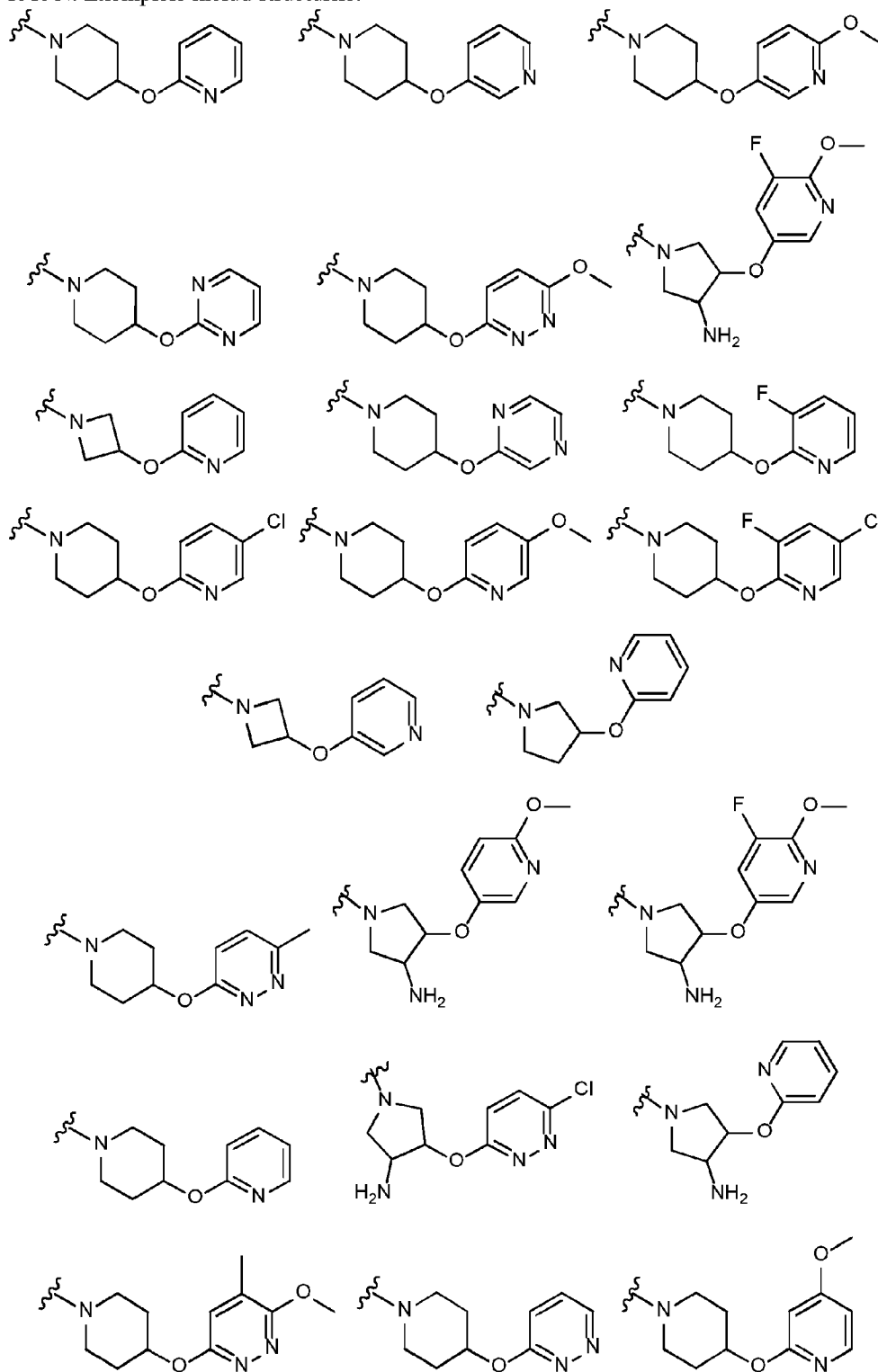


Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 4 sau 6 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, n este 0, 1 sau 2 și m este 0 sau 1. Într-o realizare, n este 0 și m este 0. Exemple includ structurile:

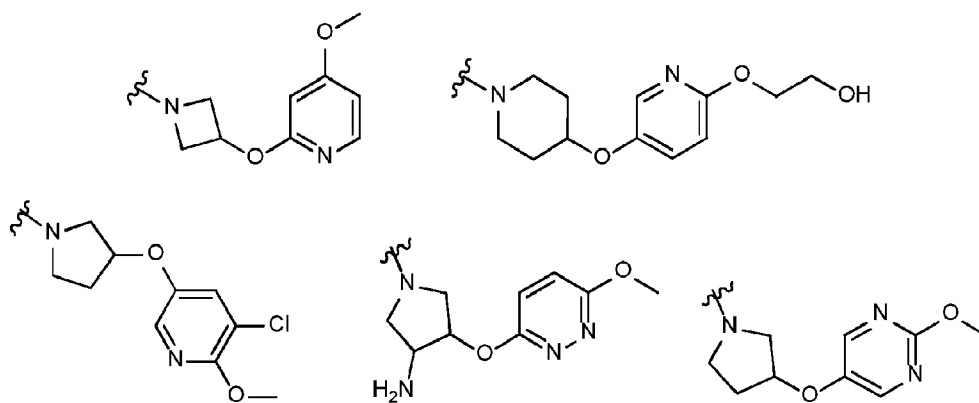




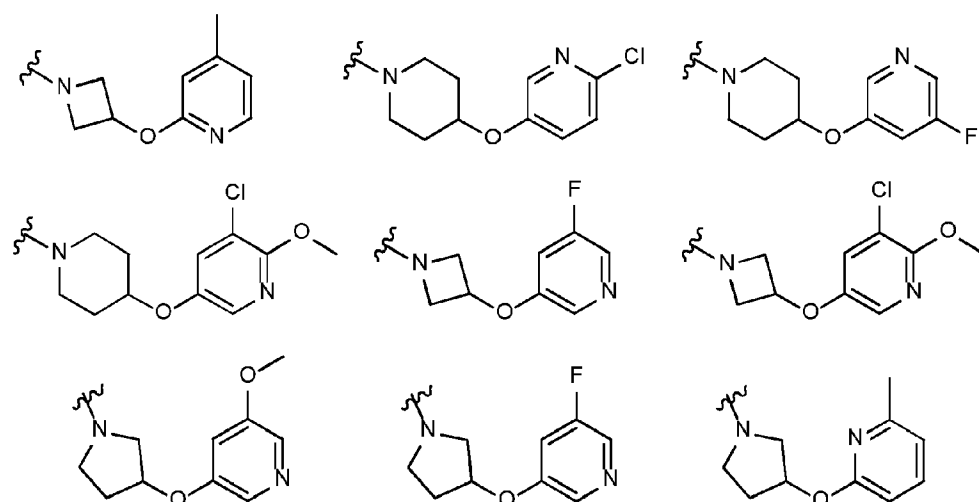
Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 4-6 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 5-6 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, n este 0 sau 1 și m este 0 sau 1. Într-o realizare, n este 0 și m este 0. Într-o realizare, n este 0 și m este 1. Într-o realizare, R^a este alchil C1-C6. Într-o realizare, R^b este R^cR^dN. Exemplele includ structurile:



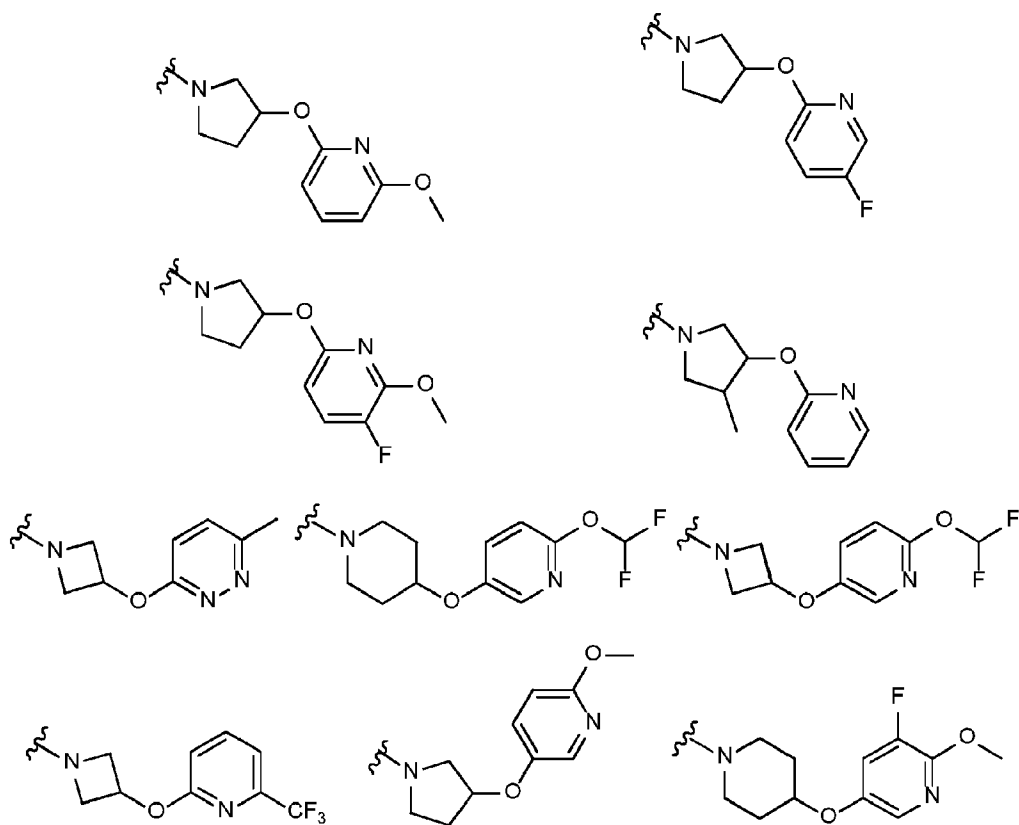
5

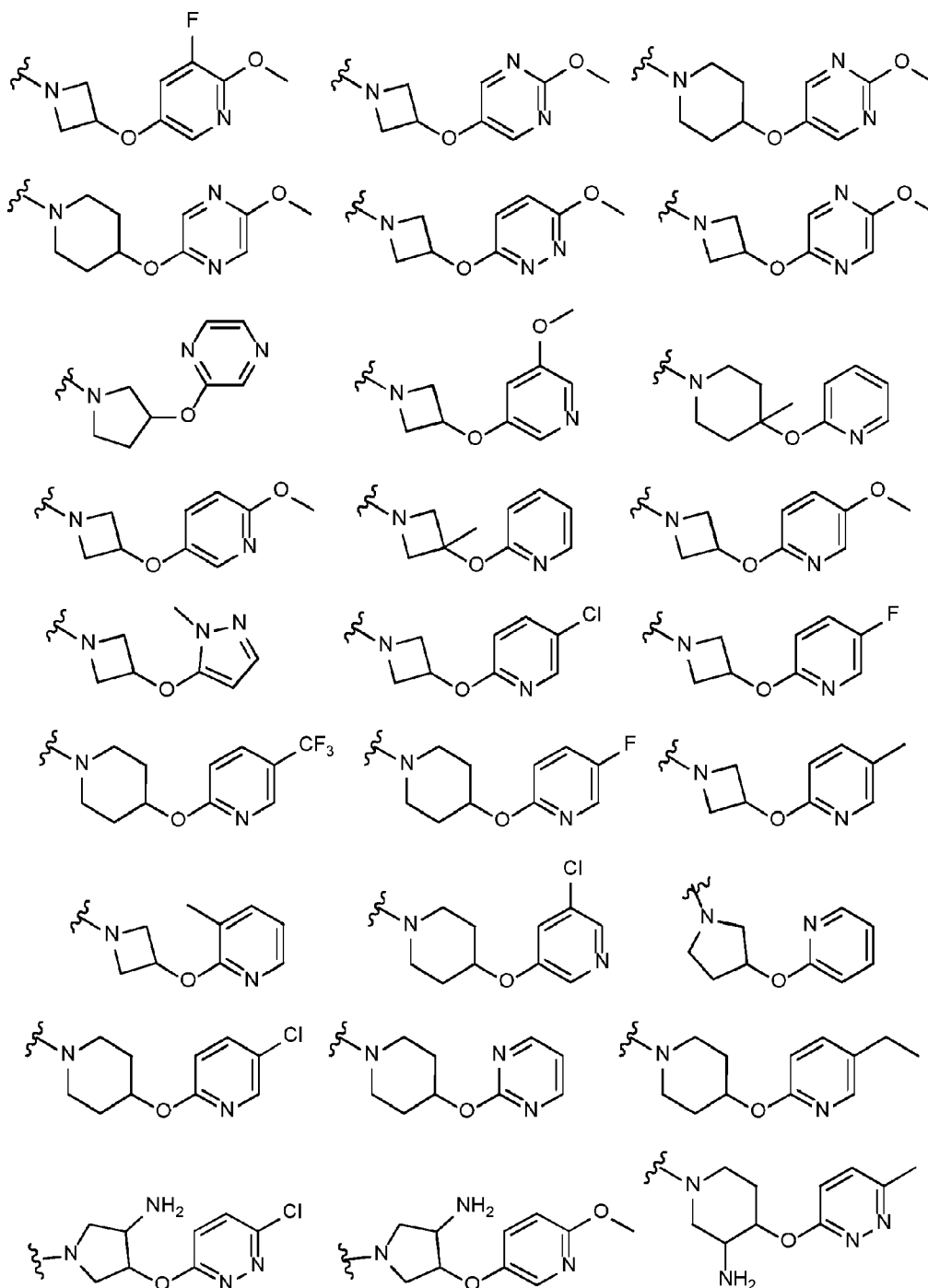


10

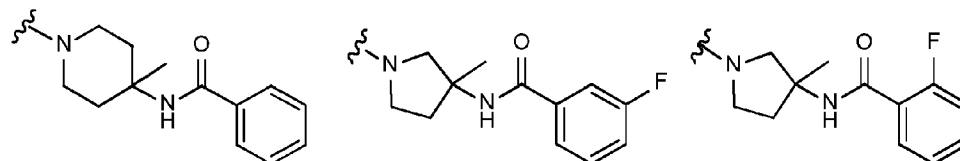


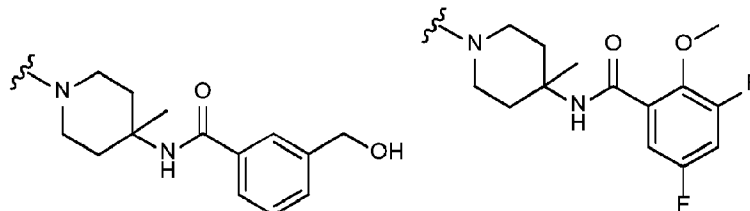
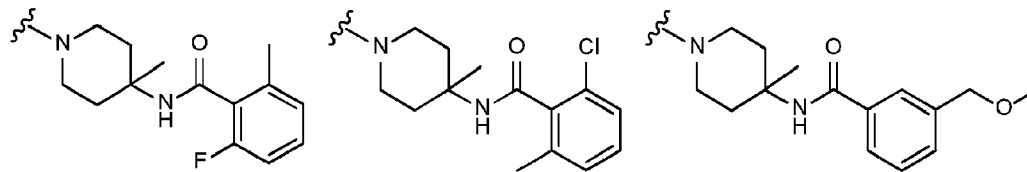
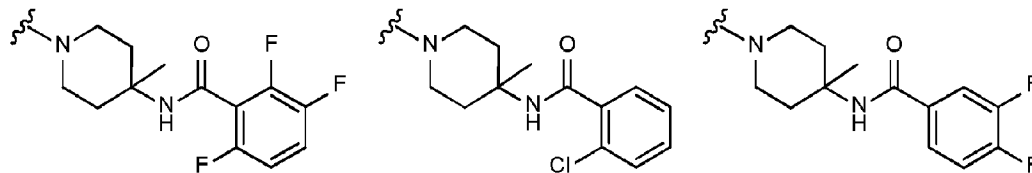
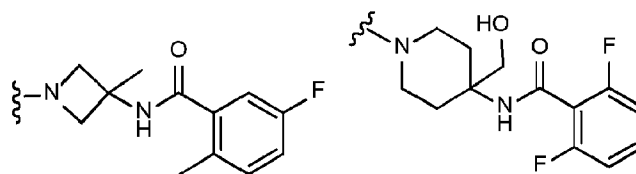
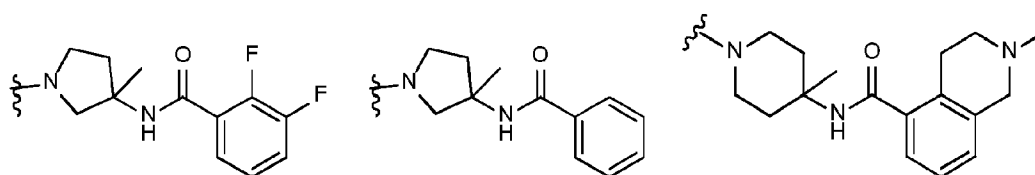
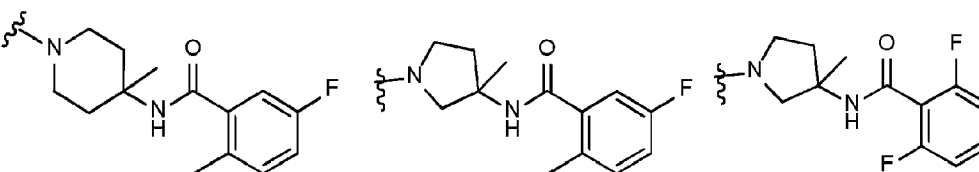
15

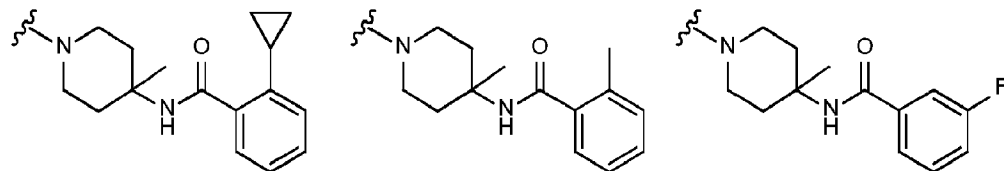
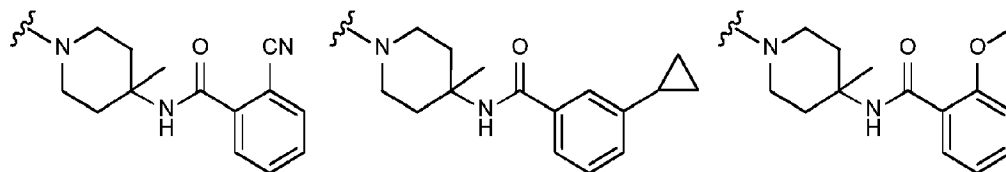
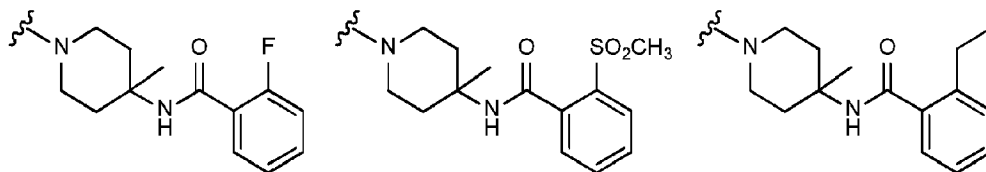
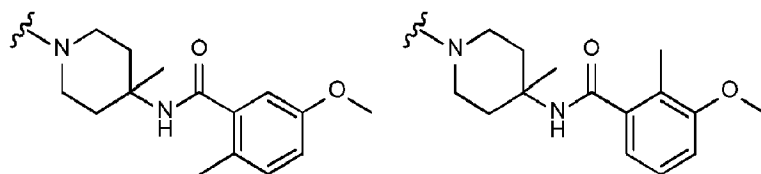
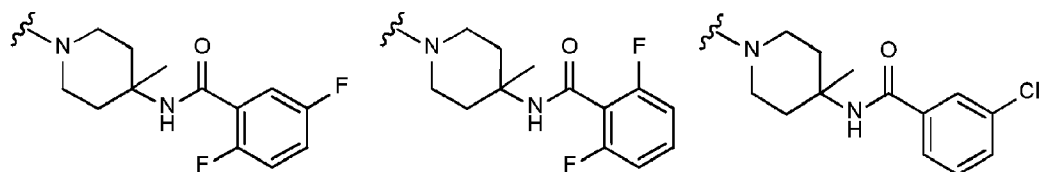
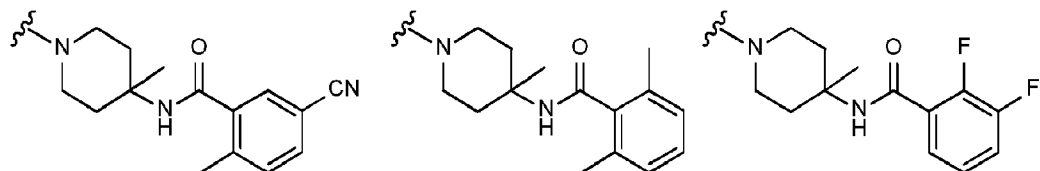
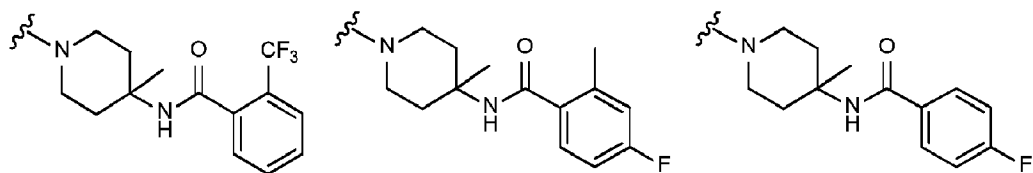
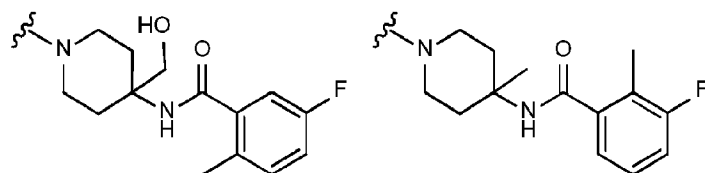
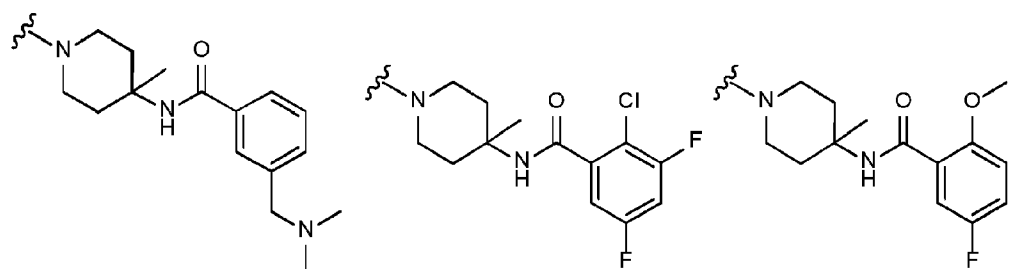


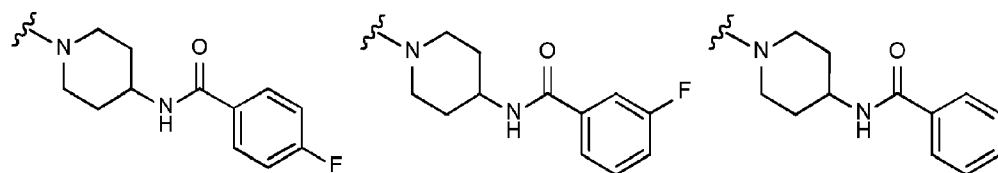
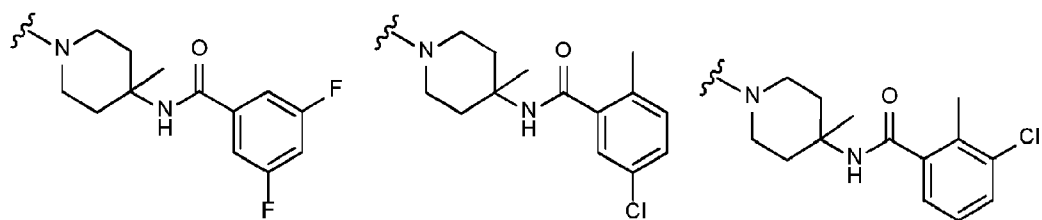


Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 5-6 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, n este 0, 1 sau 2 și m este 0 sau 1. Într-o realizare, n este 0 sau 1 și m este 0. Într-o realizare, n este 1 și m este 0. Într-o realizare, n este 0 și m este 1. Într-o realizare, R^a este alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor) sau hidroxi alchil C1-C6. Într-o realizare, R^b este R^cR^dNCH₂- unde R^c este H sau alchil C1-C6 și R^d este alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor). Într-o realizare, R^b este hidroxil. Exemple includ structurile:

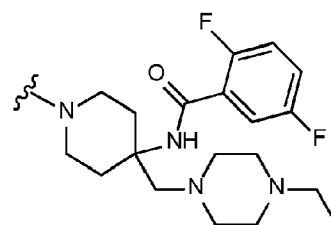
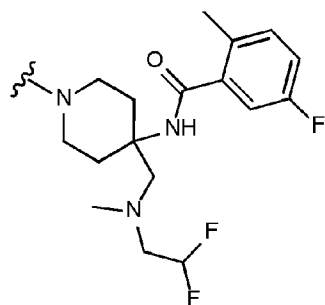
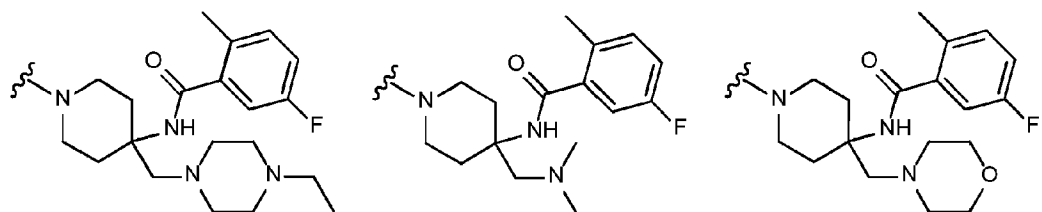
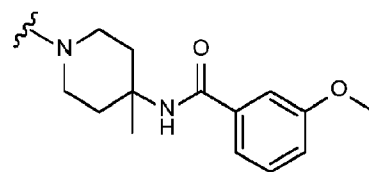
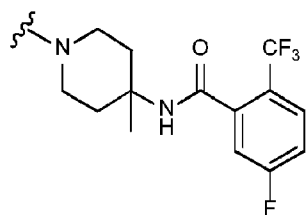




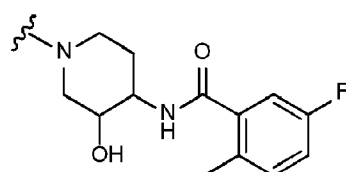
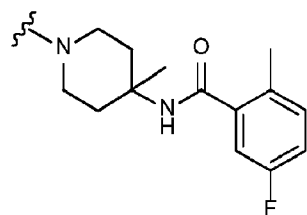
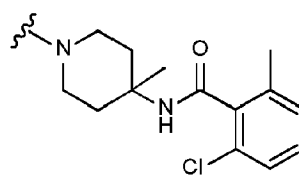
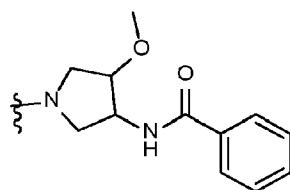




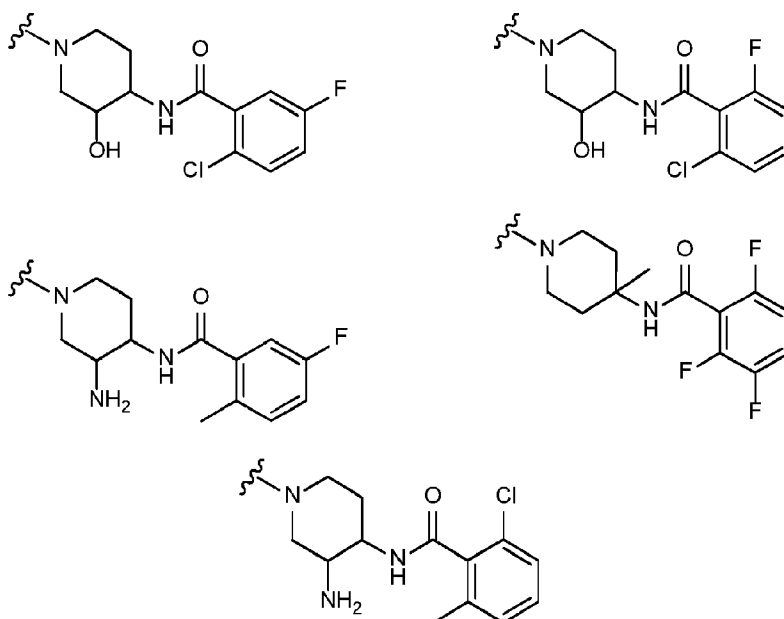
5



10



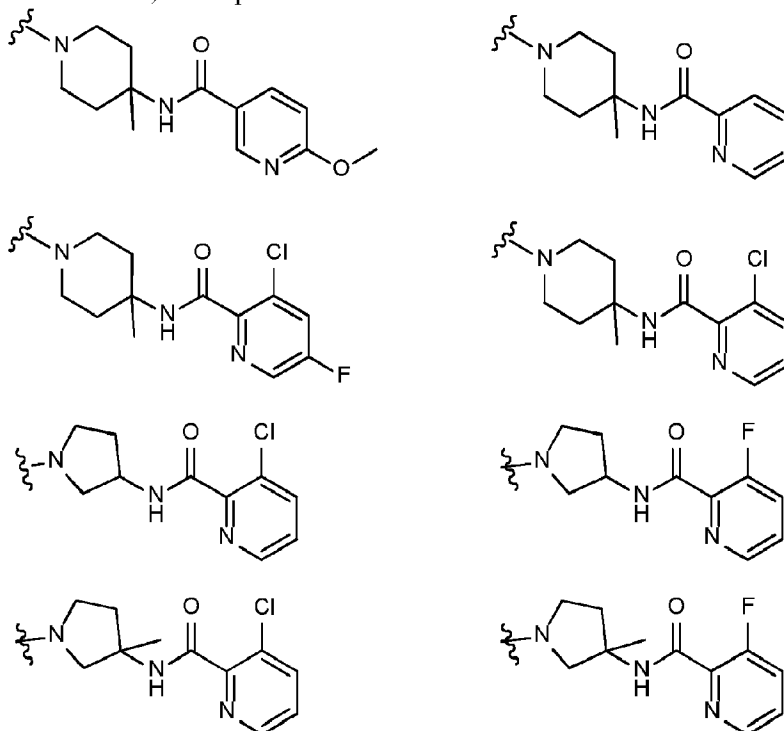
15



5

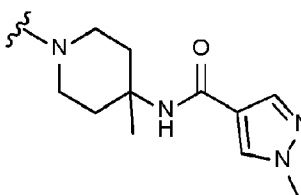
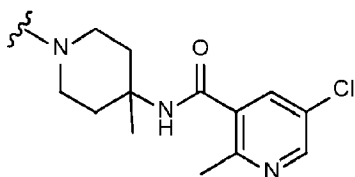
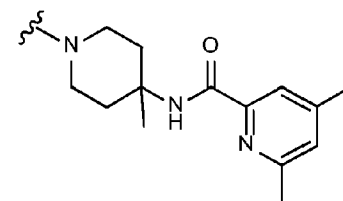
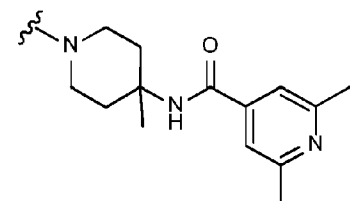
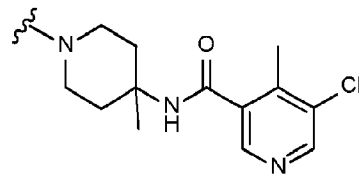
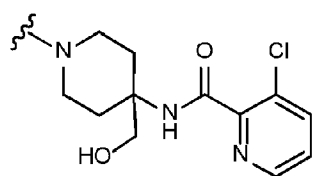
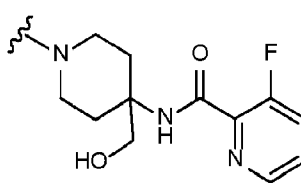
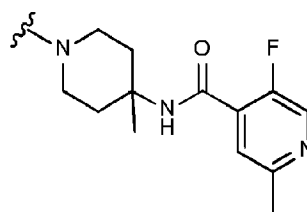
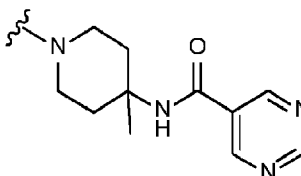
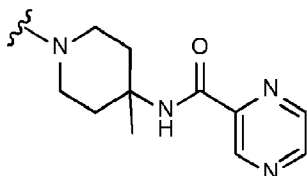
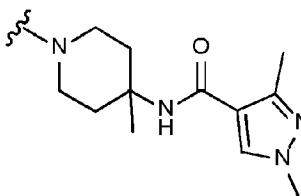
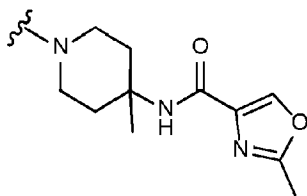
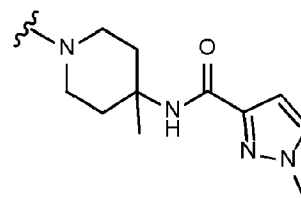
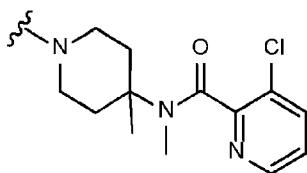
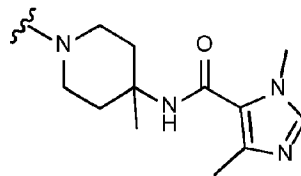
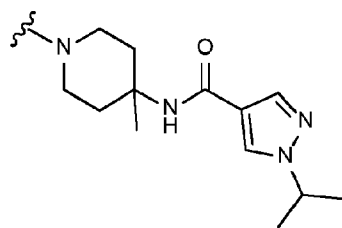
10

Într-o realizare, inelul D este un inel heterociclic cu 6 membri saturat având un heteroatom în inel care este azot. Într-o realizare, n este 0 sau 1 și m este 0. Într-o realizare, R^a este alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor) sau hidroxialchil C1-C6. Într-o realizare, R^b este hidroxi, hetCyc^bCH₂-, R^cR^dNCH₂-, unde hetCyc^b, R^c și R^d sunt cum s-au definit pentru Formula I. Într-o realizare, R^b este hetCyc^bCH₂- unde hetCyc^b este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O, în care hetCyc^b este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor). Într-o realizare, R^b este R^cR^dNCH₂- unde R^c este H sau alchil C1-C6 și R^d este alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor). Exemplele includ structurile:



15

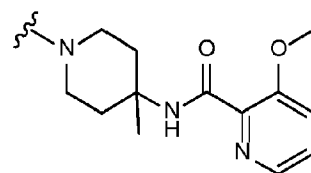
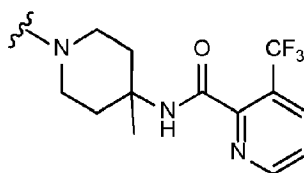
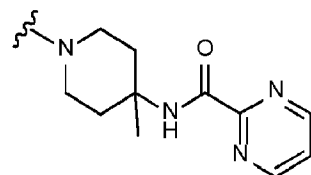
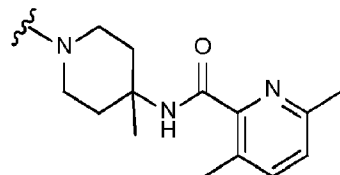
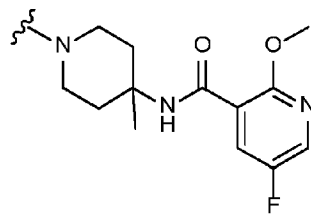
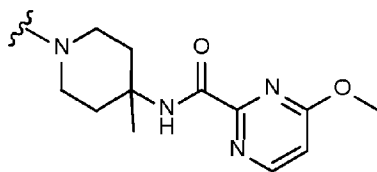
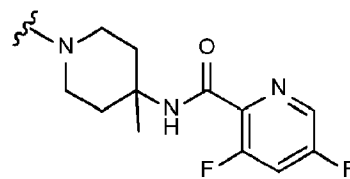
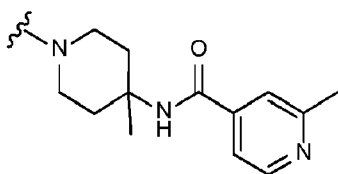
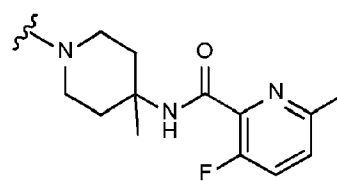
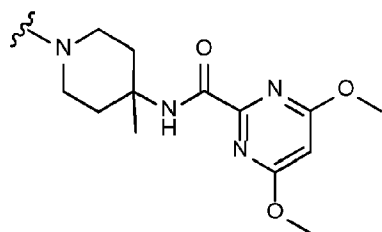
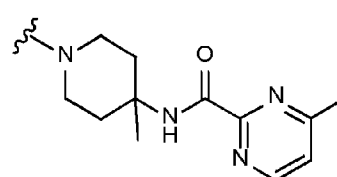
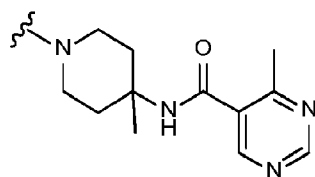
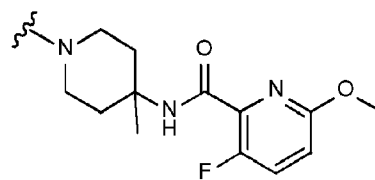
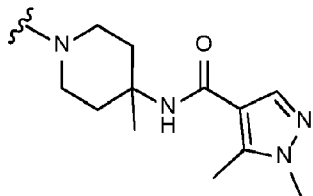
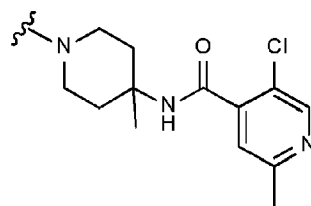
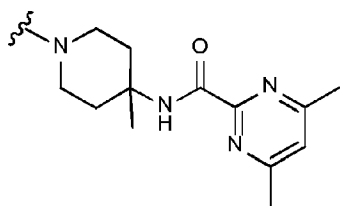
20



5

10

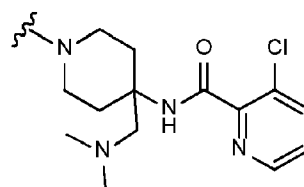
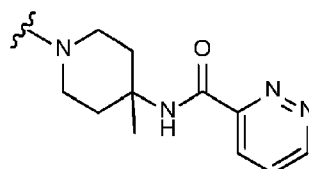
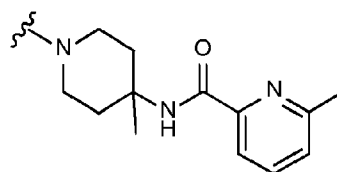
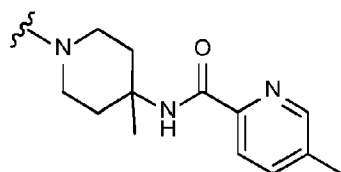
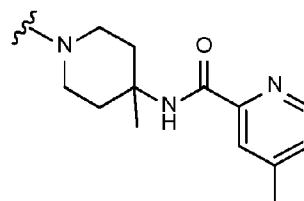
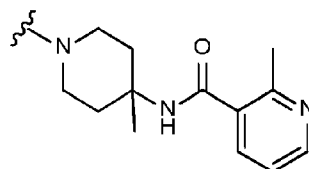
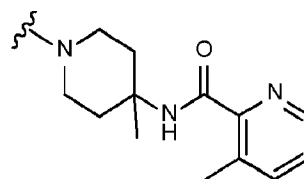
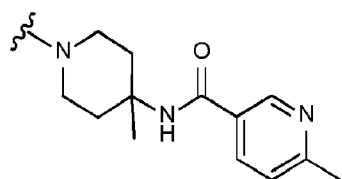
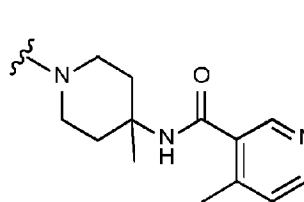
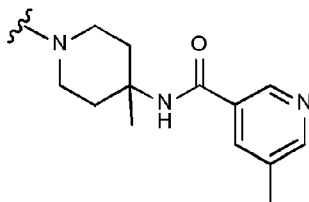
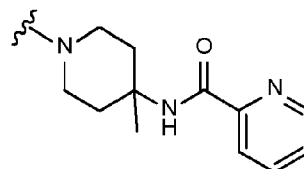
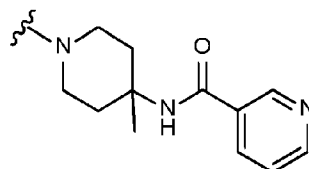
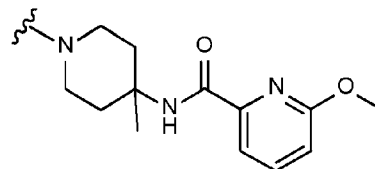
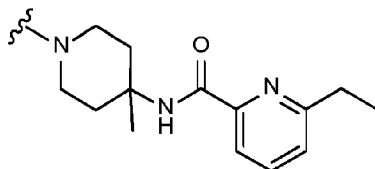
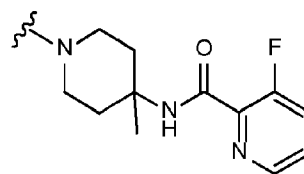
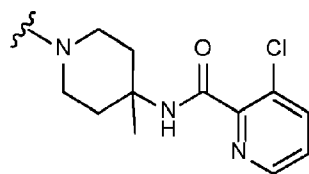
15



5

10

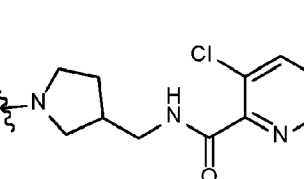
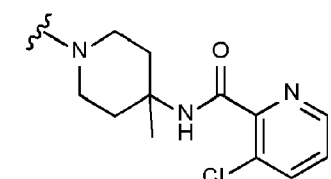
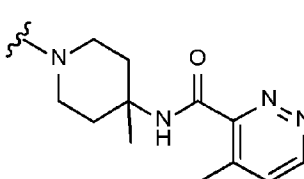
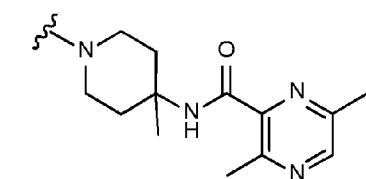
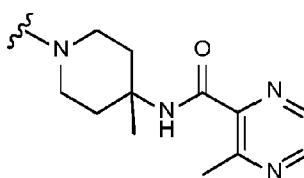
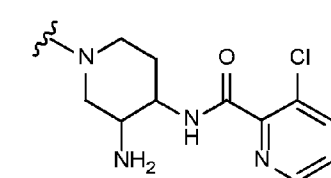
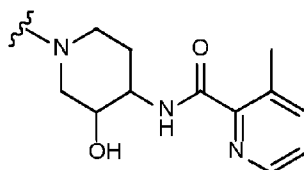
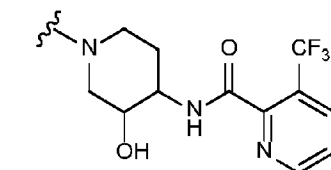
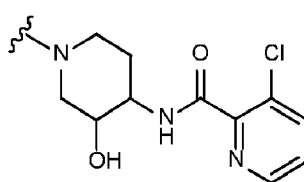
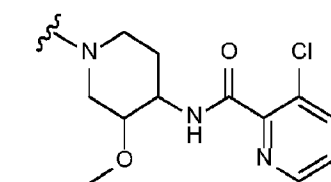
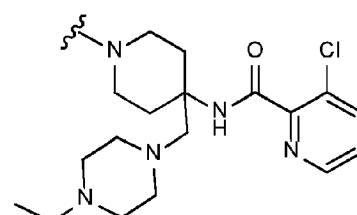
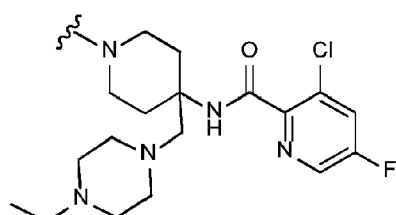
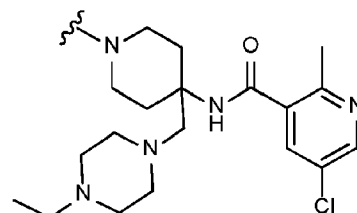
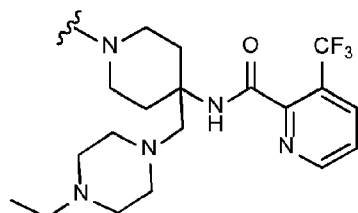
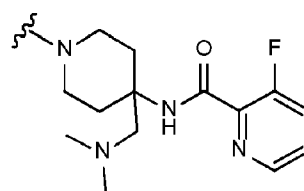
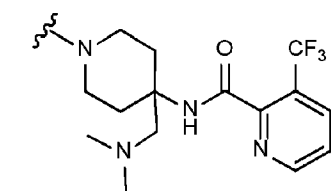
15



5

10

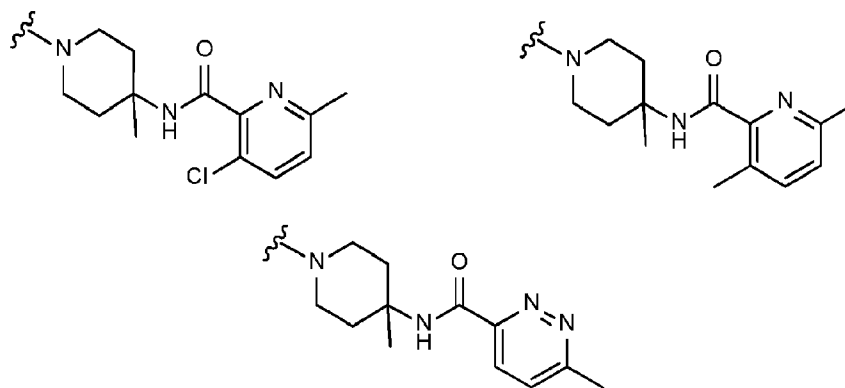
15



5

10

15



Într-o realizare, Formula I include compuși cu formula I-D, în care:
 5 X¹ și X³ sunt N, și X² și X⁴ sunt CH sau CF; și A, B, E, R^a, R^b, m și n sunt cum s-a definit pentru Formula I.

Într-o realizare cu formula I-D, A este CN.

Într-o realizare cu formula I-D, B este (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este
 10 substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (f) (R¹R²N) alchil C1-C6- unde R¹ și R² sunt
 selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-
 C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) hetAr¹ alchil C1-C3-, unde
 15 hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent
 dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în
 mod independent, sau (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-; și hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6 membri
 având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți opțional cu unul sau
 mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3
 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6, halogen, (alchil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo și (alcoxi C1-
 C6)C(=O)-.

Într-o realizare cu formula I-D, A este CN; B este (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea
 20 alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (f) (R¹R²N) alchil C1-C6- unde R¹ și
 R² sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor),
 (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) hetAr¹ alchil C1-C3-,
 unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod
 25 independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6
 selectați în mod independent, sau (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-; și hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6
 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți opțional cu
 unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional
 cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6, halogen, (alchil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo și (alcoxi
 C1-C6)C(=O)-.

Într-o realizare cu formula I-D, E este (l) Ar¹C(=O)NR^g- unde R^g este H sau alchil C1-C6, sau
 30 (m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- unde p este 0 sau 1 și R^g este H sau alchil C1-C6.

Într-o realizare cu formula I-D, A este CN; B este (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea
 alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchilidenă C3-C6, (f) (R¹R²N) alchil C1-C6- unde R¹ și
 35 R² sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor),
 (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) hetAr¹ alchil C1-C3-,
 unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod
 independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6
 selectați în mod independent, sau (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-; hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6
 40 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți opțional cu
 unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional
 cu 1-3 atomi de fluor), alchil hidroxi C1-C6, halogen, (alchil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo și (alcoxi
 C1-C6)C(=O)-; și E este (l) Ar¹C(=O)NR^g- unde R^g este H sau alchil C1-C6, sau (m)
 hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- unde p este 0 sau 1 și R^g este H sau alchil C1-C6.

Într-o realizare cu formula I-D, m este 1; și n este 0 sau 1.

Într-o realizare cu formula I-D, m este 1; și n este 0.

Într-o realizare cu formula I-D, m este 1; n este 0; și R^b este hidroxi.

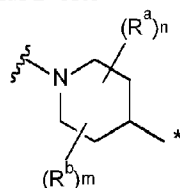
Într-o realizare cu formula I-D, m este 0; și n este 0 sau 1.

Într-o realizare cu formula I-D, m este 0; n este 0 sau 1; și R^a este alchil C1-C6 substituit
 opțional cu 1-3 atomi de fluor.

Într-o realizare cu formula I-D, A este CN; B este (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea
 50 alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (f) (R¹R²N) alchil C1-C6- unde R¹ și

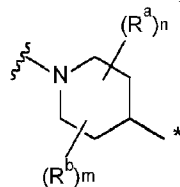
R^2 sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) hetAr¹ alchil C1-C3-, unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent, sau (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-; hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6, halogen, (alchil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo și (alcoxi C1-C6)C(=O)-; E este (l) Ar¹C(=O)NR^g- unde R^g este H sau alchil C1-C6, sau (m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- unde p este 0 sau 1 și R^g este H sau alchil C1-C6; m este 0 sau 1; n este 0 sau 1; R^a este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor; și R^b este hidroxi. Într-o realizare, m este 1, n este 0, și R^b este hidroxi. Într-o realizare, m este 0, n este 1, și R^b este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor.

Într-o realizare cu formula **I-D**, inelul D este



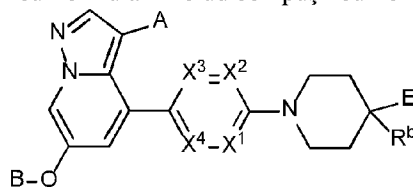
în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X¹, X², X³ și X⁴, asteriscul indică punctul de atașare al inelului D la gruparea E.

Într-o realizare cu formula **I-D**, A este CN; B este (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (f) (R¹R²N) alchil C1-C6- unde R¹ și R² sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) hetAr¹ alchil C1-C3-, unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent, sau (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-; hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxi alchil C1-C6, halogen, (alchil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo și (alcoxi C1-C6)C(=O)-; E este (l) Ar¹C(=O)NR^g- unde R^g este H sau alchil C1-C6, sau (m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- unde p este 0 sau 1 și R^g este H sau alchil C1-C6; m este 0 sau 1; n este 0 sau 1; R^a este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor; și inelul D este



în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X¹, X², X³ și X⁴, asteriscul indică punctul de atașare al inelului D la gruparea E. Într-o realizare, m este 1, n este 0, și R^b este hidroxi. Într-o realizare, m este 0, n este 1, și R^b este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor.

Într-o realizare, compușii cu Formula I includ compușii cu Formula **I-F**



I-F

unde E este (d) Ar¹ alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor sau (e) hetAr² alchil C1-C6-; R^b este (a) hidroxi, sau (e) R^cR^dN-; și X¹, X², X³, X⁴, A, B, Ar¹, hetAr², R^c și R^d sunt cum s-au definit pentru Formula **I**.

Într-o realizare cu formula **I-F**, X¹ este N; și X², X³ și X⁴ sunt CH. Într-o realizare, E este (d) Ar¹ alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, E este (e) alchil hetAr²C1-C6-.

Într-o realizare cu formula **I-F**, A este CN. Într-o realizare, E este (d) Ar¹ alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, E este (e) hetAr² alchil C1-C6-.

Într-o realizare cu formula **I-F**, B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, sau hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Într-o realizare cu formula **I-F**, B este alchil C1-C6 sau hidroxi alchil C2-C6-. Într-o realizare, E este (d) Ar¹ alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, E este (e) hetAr² alchil C1-C6-.

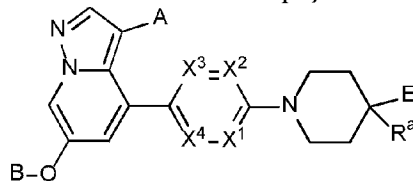
Într-o realizare cu formula **I-F**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; și B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, sau hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Într-o realizare, B este alchil C1-C6 sau hidroxi alchil C2-C6-. Într-o realizare, E este (d) alchil Ar¹C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, E este (e) hetAr² alchil C1-C6-.

Într-o realizare cu formula **I-F**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, sau hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; și R^b este (a) hidroxi. Într-o realizare, E este (d) Ar¹ alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, E este (e) hetAr² alchil C1-C6-.

Într-o realizare cu formula **I-F**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, sau hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; și R^b este (e) R^cR^dN-unde R^c și R^d sunt cum s-au definit pentru Formula **I**. Într-o realizare, E este (d) Ar¹ alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, E este (e) hetAr² alchil C1-C6-.

Într-o realizare cu formula **I-F**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, sau hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; și R^b este (e) R^cR^dN-unde R^c și R^d sunt cum s-au definit pentru Formula **I**. Într-o realizare, E este (d) Ar¹ alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, E este (e) hetAr² alchil C1-C6-.

Într-o realizare, compușii cu Formula **I** includ compuși cu formula **I-G**



I-G

unde E este (l) Ar¹C(=O)NR^s- unde R^s este H sau alchil C1-C6 sau (m) hetAr²C(=O)NR^s(CH₂)_p- unde p este 0 sau 1 și R^s este H sau alchil C1-C6; R^a este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor; și Ar¹, hetAr², X¹, X², X³, X⁴, A și B sunt cum s-au definit pentru Formula **I**.

Într-o realizare cu formula **I-G**, X¹ este N; și X², X³ și X⁴ sunt CH.

Într-o realizare cu formula **I-G**, A este CN.

Într-o realizare cu formula **I-G**, B este (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (f) (R¹R²N) alchil C1-C6- unde R¹ și R² sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) hetAr¹ alchil C1-C3-, unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent, sau (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-, unde hetCyc^a este cum s-a definit pentru Formula **I**.

Într-o realizare cu formula **I-G**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; și B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, B este alchil C1-C6.

Într-o realizare cu formula **I-G**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; și B este hidroxi alchil C2-C6- substituit opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Într-o realizare, B este hidroxi alchil C2-C6-.

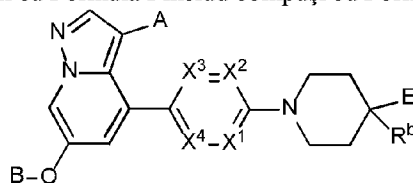
Într-o realizare cu formula **I-G**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; și B este (R¹R²N) alchil C1-C6- unde R¹ și R² sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-, (alchil C1-C6)C(=O)- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-.

Într-o realizare cu Formula **I-G**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; și B este hetAr¹ alchil C1-C3-, unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în

mod independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent.

Într-o realizare cu Formula **I-G**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; și B este (hetCyc^a) alchil C1-C3-, unde hetCyc^a este cum s-a definit pentru Formula **I**.

5 Într-o realizare, compușii cu Formula **I** includ compuși cu Formula **I-H**



I-H

unde E este (l) $Ar^1C(=O)NR^g$ - unde R^g este H sau alchil C1-C6 sau (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - unde p este 0 sau 1 și R^g este H sau alchil C1-C6; R^b este (a) hidroxi, (c) hetCyc^bCH₂-, (f) $R^cR^dNCH_2$ -; și Ar^1 , hetAr², X^1 , X^3 , X^4 , A, B, hetCyc^b, R^c și R^d sunt cum s-au definit pentru Formula **I**.

10 Într-o realizare cu Formula **I-H**, X^1 este N; și X^2 , X^3 și X^4 sunt CH.

Într-o realizare cu Formula **I-H**, A este CN.

Într-o realizare cu Formula **I-H**, B este (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, B este alchil C1-C6.

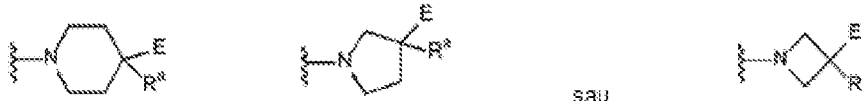
15 Într-o realizare cu Formula **I-H**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; și B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor. Într-o realizare, B este alchil C1-C6.

Într-o realizare cu Formula **I-H**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor; și R^b este (a) hidroxi.

Într-o realizare cu Formula **I-H**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor; și R^b este (c) hetCyc^bCH₂-.

20 Într-o realizare cu Formula **I-H**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor; și R^b este (f) $R^cR^dNCH_2$ -.

Într-o realizare, compușii cu Formula **I** includ compuși cu formula **I-K** unde E este (l) $Ar^1C(=O)NR^g$ - unde R^g este H sau alchil C1-C6 sau (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ -unde p este 0 sau 1 și R^g este H sau alchil C1-C6; inelul D este



25 unde linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 ; R^a este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor; și X^1 , X^3 , X^4 , A, B, Ar^1 și hetAr² sunt cum s-au definit pentru Formula **I**.

30 Într-o realizare cu Formula **I-K**, X^1 este N; și X^2 , X^3 și X^4 sunt CH.

Într-o realizare cu Formula **I-K**, A este CN.

Într-o realizare cu Formula **I-K**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; și A este CN.

35 Într-o realizare cu Formula **I-K**, B este (a) hidrogen, (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (c) hidroxialchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (f) alchil (R^1R^2N)C1-C6- unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) hetAr¹ alchil C1-C3-, unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent, sau (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-, unde hetCyc^a este cum s-a definit pentru Formula **I**.

40 Într-o realizare cu Formula **I-K**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; și B este (a) hidrogen.

Într-o realizare cu Formula **I-K**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; și B este (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor.

45 Într-o realizare cu Formula **I-K**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; și B este (c) hidroxialchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6.

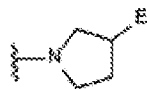
Într-o realizare cu Formula **I-K**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; și B este (f) (R^1R^2N)alchil C1-C6- unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- și (alcoxi C1-C6)C(=O)-.

50 Într-o realizare cu Formula **I-K**, X^1 este N; X^2 , X^3 și X^4 sunt CH; A este CN; și B este (g) hetAr¹ alchil C1-C3-, unde hetAr¹ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în

mod independent dintre N, O și S și sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent.

Într-o realizare cu Formula **I-K**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; A este CN; și B este (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-, unde hetCyc^a este cum s-a definit pentru Formula **I**.

Într-o realizare, compușii cu Formula **I** includ compuși cu formula **I-L** unde E este (g) Ar¹O- sau (h) hetAr²-O-; inelul D este



sau



unde linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X¹, X², X³ și X⁴; și X¹, X¹, X³, X⁴, A, B, Ar¹ și hetAr² sunt cum s-a definit pentru Formula **I**.

Într-o realizare cu Formula **I-L**, X¹ este N; și X², X³ și X⁴ sunt CH.

Într-o realizare cu Formula **I-L**, A este CN.

Într-o realizare cu Formula **I-L**, X¹ este N; X², X³ și X⁴ sunt CH; și A este CN.

Într-o realizare cu Formula **I-L**, B este (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3- sau (k) (R¹R²N)C(=O) alchil C1-C6- unde R¹ și R² sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6.

Într-o realizare cu Formula **I-L**, X¹ este N; X², X³ X⁴ sunt CH; și A este CN; și B este (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor.

Într-o realizare cu formula **I-L**, X¹ este N; X², X³ X⁴ sunt CH; și A este CN; și B este (c) hidroxi alchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6.

Într-o realizare cu formula **I-L**, X¹ este N; X², X³ X⁴ sunt CH; și A este CN; și B este (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3- sau (k) (R¹R²N)C(=O) alchil C1-C6- unde R¹ și R² sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6.

Compușii cu Formula **I** includ săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia. În plus, compușii cu Formula **I** includ de asemenea alte săruri ale unor astfel de compuși care nu sunt în mod necesar săruri acceptabile farmaceutic, și care pot fi utile ca intermediari pentru prepararea și/sau purificarea compușilor cu Formula **I** și/sau pentru separarea enantiomerilor compușilor cu Formula **I**. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula **I** includ săruri monoclorhidrat, diclorhidrat, de acid trifluoroacetic, și de diacid trifluoroacetic. Într-o realizare, compușii cu Formula **I** includ săruri de acid trifluoroacetic și diclorhidrat.

Într-o realizare, compușii cu Formula **I** includ compușii din Exemplele 1-819 și stereoizomerii și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. Într-o realizare, compușii din Exemplele 1-819 sunt în formă de bază liberă. Într-o realizare, compușii din Exemplele 1-819 sunt săruri diclorhidrat sau de acid trifluoroacetic.

Termenul „acceptabil farmaceutic” indică faptul că compusul, sau sarea sau compoziția acestuia sunt compatibile chimic și/sau toxicologic cu celelalte ingrediente cuprinzând o formulare și/sau cu pacientul care este tratat cu acestea.

Compușii furnizați aici pot conține de asemenea proporții nenaturale de izotopi atomici la unul sau mai mulți din atomii care constituie astfel de compuși. Acest lucru înseamnă că, un atom, în particular când este menționat în relație cu un compus conform Formulei **I**, cuprinde toți izotopii și amestecurile izotopice ale aceluși atom, indiferent dacă apar natural sau sunt produși sintetic, indiferent dacă cu abundență naturală sau într-o formă îmbogățită izotopic. De exemplu, când este menționat hidrogenul, se înțelege că se referă la ¹H, ²H, ³H sau amestecuri ale acestora; când este menționat carbonul, se înțelege că se referă la ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C sau amestecuri ale acestora; când este menționat azotul, se înțelege că se referă la ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N sau amestecuri ale acestora; când este menționat oxigenul, se înțelege că se referă la ¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O sau amestecuri ale acestora; și când este menționat fluorul, se înțelege că se referă la ¹⁸F, ¹⁹F sau amestecuri ale acestora. Compușii furnizați aici, cuprind prin urmare de asemenea compuși cu unul sau mai mulți izotopi dintr-unul sau mai mulți atomi, și amestecuri ale acestora, incluzând radiocompuși activi, în care unul sau mai mulți atomi neradioactivi au fost înlocuiți cu unul din izotopii săi îmbogățiti radioactiv. Compușii radiomarcați sunt utili ca agenți terapeutici, de exemplu, agenți terapeutici împotriva cancerului, reactivi de cercetare, de exemplu, reactivi de testare, și agenți de diagnosticare, de exemplu, agenți imagistici in vivo. Toate variațiile izotopice ale compușilor furnizați aici, indiferent dacă sunt radioactive sau nu, sunt intenționate să fie cuprinse în domeniul prezentei invenții.

Pentru scopuri ilustrative, Schemele 1-6 prezintă metode generale pentru prepararea compușilor furnizați aici precum și a intermediarilor cheie. Pentru o descriere mai detaliată a etapelor individuale de reacție, vezi secțiunea Exemple de mai jos. Cei calificați în domeniu vor aprecia că și alte căi sintetice pot fi utilizate pentru a sintetiza compușii invenției. Deși materii prime și reactivi specifici sunt reprezentați

[illegible]

SESSION 1

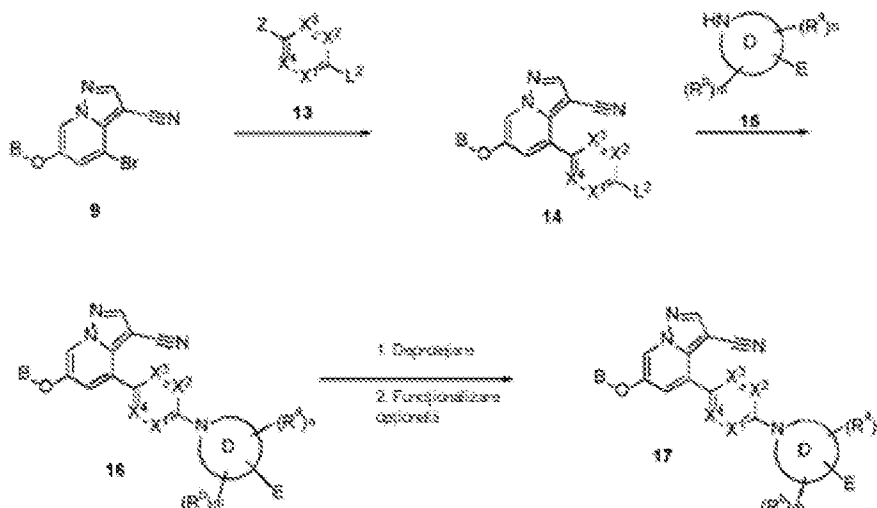
Compusul 2 este obținut prin tratarea 3-bromo-5-metoxipiridinei (compusul 1), care este disponibil comercial, cu O-(mesitilsulfonil)hidroxilamină. O-mesitilsulfonilhidroxilamina poate fi preparată cum s-a descris în Mendiola, J., și colab., *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13(2), 263-267. Compusul 2 poate fi reacționat cu etil propiolat pentru a furniza un amestec al compușilor **3A** și **3B**, care de obicei sunt obținuți într-un raport de aproximativ 2:1 până la 9:1, respectiv. Amestecul compușilor **3A** și **3B** poate fi tratat cu 48% HBr la temperaturi ridicate, urmat de recristalizare sau purificări cromatografice, pentru a izola compusul **4A** ca izomer minor și compusul **4B** ca izomer major. După izolare, compusul **4A** poate fi tratat cu POCl₃ pentru a furniza compusul 5. Gruparea formil poate fi convertită la o grupare oximă utilizând NH₂OH pentru a furniza compusul 6. Gruparea oximă poate fi convertită la o grupare nitril utilizând anhidridă acetică pentru a furniza compusul 7. Gruparea metoxi a compusului 7 poate fi convertită la o grupare hidroxi prin tratarea compusului 7 cu triclorură de aluminiu pentru a furniza compusul 8.

Când gruparea B este hidrogen, compusul **12** poate fi preparat prin cuplarea compusului **8** cu esterul boronic corespunzător compusul **10** (unde inelul D, E, X¹, X², X³ și X⁴ sunt cum s-au definit pentru Formula **I**; Z este -B(OR^x)(OR^y) și R^z și R^y sunt H sau alchil (1-6C), sau R^x și R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectați formează un inel cu 5-6 membri substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați dintre (alchil C1-C3)) pentru a furniza compusul **11a** utilizând condiții de reacție de cuplare încrucișată catalizată cu paladiu adecvate, de exemplu, condiții de reacție de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator de paladiu și opțional un ligand în prezența unei baze anorganice, de exemplu, Pd(PPh₃)₄ și Na₂CO₃ în dioxan la temperaturi ridicate), în care dacă inelul D al compusului **10** este substituit cu un

substituent R^b care este R^cR^dN - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino adecvată înainte de cuplare. Gruparea de protecție amino, dacă este prezentă pe un substituent al inelului D al compusului **11a**, poate fi îndepărtată sub condiții standard (de exemplu, o grupare Boc poate fi îndepărtată prin tratarea compusului **11a** în condiții acide, de exemplu, HCl) pentru a furniza compusul **12** unde B este hidrogen. Alternativ, gruparea E poate fi funcționalizată (adică, reacționată sau tratată cu un reactiv adecvat) în condițiile standard descrise mai jos pentru a furniza compusul **12** unde B este hidrogen și E este cum s-a definit pentru Formula I cu excepția faptului că E nu este hidrogen.

Alternativ, când gruparea B este cum s-a definit pentru Formula I, alta decât hidrogen, compusul **11a** poate fi reacționat cu alchil C1-C6-OH, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-OH substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, hetAr¹ alchil C1-C3-OH, (cicloalchil C3-C6) alchil C1-C3-OH, (hetCyc^a) alchil C1-C3-OH, hetCyc^aOH sau hetCyc^aC(=O)alchil C1-C6-OH, unde hetAr¹ și hetCyc^a sunt cum s-au definit pentru Formula I, sub condiții de reacție Mitsunobu (PPh_3 și azodicarboxilat de diizopropil) pentru a furniza compusul **11**. Compusul **12** poate fi apoi preparat din compusul **11** cum s-a descris mai sus.

Alternativ, când gruparea B este cum s-a definit pentru Formula I, alta decât hidrogen, compusul **9** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **8** cu alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, hidroxialchil C2-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, dihidroxialchil C3-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-X, hetAr¹ alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, (hetCyc^a) alchil C1-C3-X, hetCyc^a-X, sau hetCyc^aC(=O)alchil C1-C6-X, unde R^1 , R^2 , hetAr¹, și hetCyc^a sunt cum s-au definit pentru Formula I și X este un atom sau grupare îndepărtabile (halogenură sau triflat), în care fiecare din reactivii menționați este substituit opțional cu o grupare de protecție (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă gruparea B are una sau două grupări hidroxi suplimentare), în prezența unei baze (de exemplu, carbonat de potasiu). De exemplu, când B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, compusul poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **8** cu un alchil C1-C6-X, unde X este Br sau Cl, sau triflat. Compusul **11** poate fi apoi preparat prin cuplarea compusului **9** cu esterul boronic corespunzător compusul **10** utilizând condiții de reacție de cuplare încrucișată catalizată cu paladiu adecvate, de exemplu, condiții de reacție de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator de paladiu și opțional un ligand în prezența unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ și Na_2CO_3 în dioxan la temperaturi ridicate), în care dacă inelul D al compusului **10** este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino adecvată înainte de cuplare. Compusul **12** poate fi apoi preparat din compusul **11** cum s-a descris mai sus.



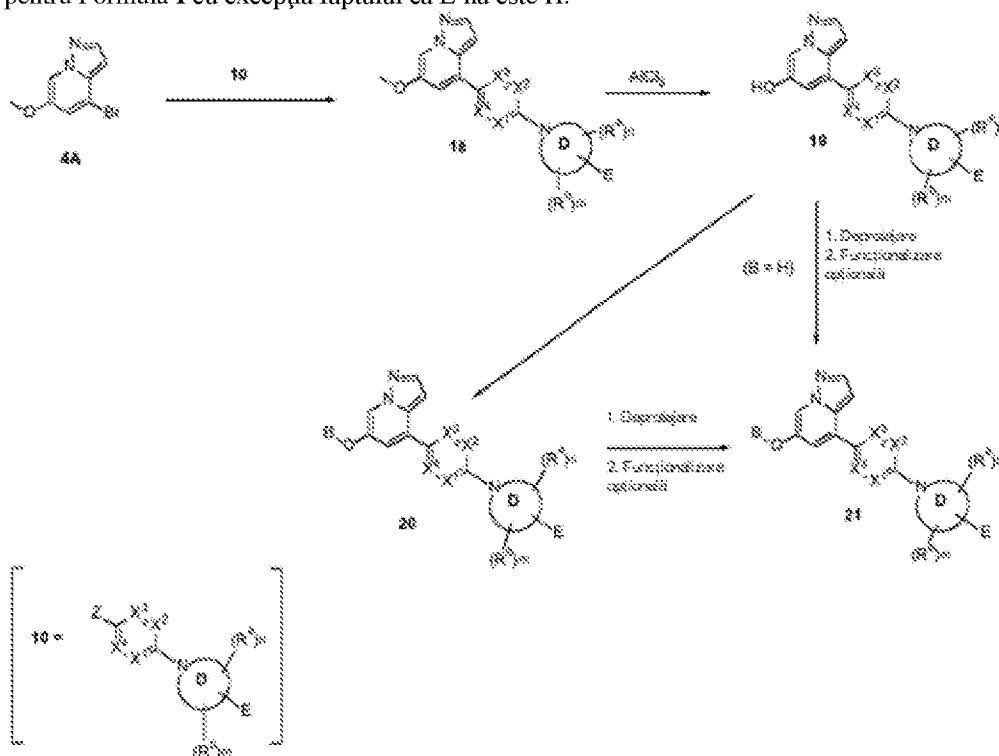
SCHEMA 2

Schema 2 prezintă o altă schemă generală pentru sinteza compusului **17** unde A este CN, și B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , n, m și E sunt cum s-au definit pentru Formula I.

Compusul **9** (preparat, de exemplu, cum s-a descris în Schema 1) în care B este cum s-a definit pentru Formula I, poate fi cuplat cu compusul **13** (unde X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt cum s-au definit pentru Formula I; L^2 este o grupare îndepărtabilă cum ar fi un triflat sau halogenură; Z este $-B(OR^x)(OR^y)$ și R^z și R^y sunt H sau alchil (1-6C), sau R^x și R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectați formează un inel cu 5-6 membri substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați dintre (alchil C1-C3)), utilizând condiții de reacție de cuplare încrucișată catalizată cu pladiu adecvate, de exemplu, condiții de reacție de cuplare

Suzuki (de exemplu, un catalizator de paladiu și opțional un ligand în prezența unei baze anorganice, de exemplu, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ și Na_2CO_3 în dioxan la temperaturi ridicate) pentru a furniza compusul **14**. Compusul **16** poate fi preparat prin cuplarea compusului **14** cu compusul **15** sub condiții $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ adecvate (de exemplu, opțional în prezența K_2CO_3 și la temperatură ridicată), în care dacă inelul D al compusului **15** este substituit cu un substituent R^b care este $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino adecvată înainte de cuplare. Gruparea de protecție amino, dacă este prezentă, poate fi apoi îndepărtată sub condiții standard (de exemplu, o grupare Boc poate fi îndepărtată prin tratarea compusului **1** în condiții acide, de exemplu, HCl) pentru a furniza compusul **17** unde E este H.

Alternativ, gruparea E poate fi funcționalizată (adică, reacționată sau tratată cu un reactiv adecvat) sub condițiile standard descrise mai jos pentru a furniza compusul **17** unde E este cum s-a definit pentru Formula **I** cu excepția faptului că E nu este H.



SCHEMA 3

Schema 3 prezintă o schemă generală pentru sinteza compusului **21** unde A este H, și B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , n, m și E sunt cum s-au definit pentru Formula **I**.

Compusul **18** poate fi preparat prin cuplarea compusului **4A** (preparat de exemplu, cum s-a descris în Schema 1) cu esterul boronic corespunzător compusului **10** (unde inelul D, X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt cum s-au definit pentru Formula **I**; Z este $-\text{B}(\text{OR}^x)(\text{OR}^y)$ și R^z și R^y sunt H sau alchil (1-6C), sau R^x și R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectați formează un inel cu 5-6 membri substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați dintre (alchil C1-C3)) utilizând condiții de reacție de cuplare încrucișată catalizată cu paladiu adecvate, de exemplu, condiții de reacție de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator de paladiu și opțional un ligand în prezența unei baze anorganice, de exemplu, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ și Na_2CO_3 în dioxan la temperaturi ridicate), în care dacă inelul D al compusului **10** este substituit cu un substituent R^b care este $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino adecvată înainte de cuplare. Compusul **19** poate fi preparat prin tratarea compusului **18** cu triclorură de aluminiu.

Când B este cum s-a definit pentru Formula **I** altul decât hidrogen, compusul **20** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **19** cu alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, hidroxialchil C2-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, dihidroxialchil C3-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})$ alchil C1-C6-X, hetAr^1 alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, (hetCyc^a) alchil C1-C3-X, $\text{hetCyc}^a\text{-X}$ sau $\text{hetCyc}^a\text{C(=O)alchil C1-C6-X}$, unde R^1 , R^2 , hetAr^1 , și hetCyc^a sunt cum s-au definit pentru Formula **I** și X este un atom sau grupare îndepărtabilă (halogenură sau triflat), în care fiecare din respectivi reactivi este

5

10

10



15

11

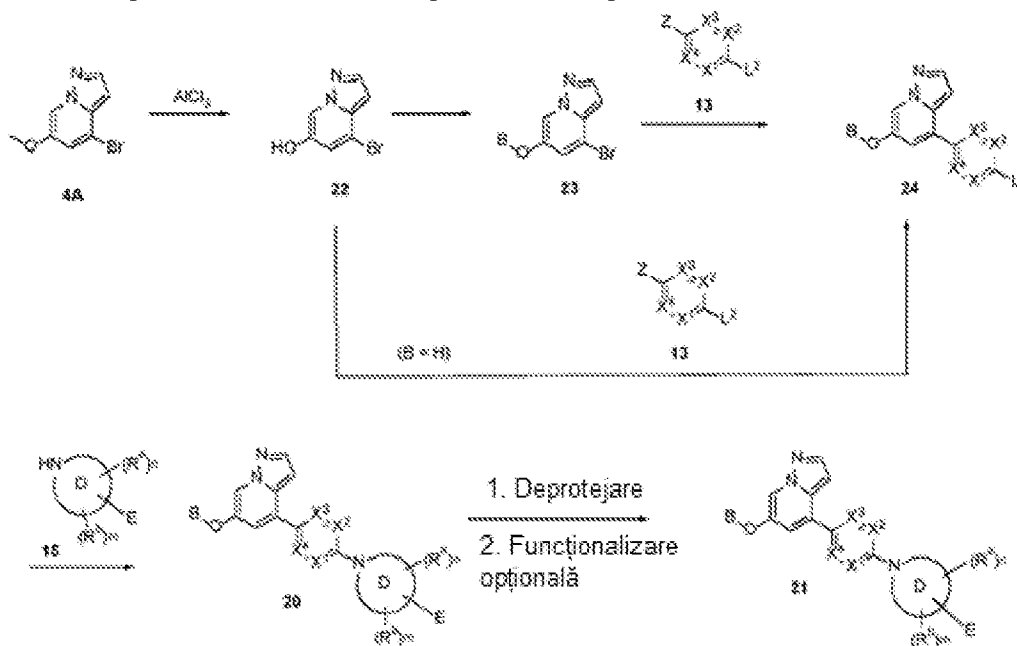
20

25

adecvată înainte de cuplare. Compusul **21** poate fi preparat din compusul **19** în conformitate cu procesul descris pentru Schema 3.

Alternativ, când gruparea B este cum s-a definit pentru Formula I, alta decât hidrogen, compusul **23** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **22** cu alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, hidroxialchil C2-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, dihidroxialchil C3-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (R¹R²N)alchil C1-C6-X, hetAr¹alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, (hetCyc^a)alchil C1-C3-X, hetCyc^a-X sau hetCyc^aC(=O)alchil C1-C6-X, unde R¹, R², hetAr¹, și hetCyc^a sunt cum s-au definit pentru Formula I și X este un atom sau grupare îndepărtabilă (halogenură sau triflat), în care fiecare din reactivii menționați este substituit opțional cu o grupare de protecție (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă B are una sau două grupări hidroxi suplimentare). De exemplu, când B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, compusul poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **22** cu alchil C1-C6-X, unde X este Br sau Cl, sau triflat. Compusul **20** poate fi preparat prin cuplarea compusului **23** cu compusul **10** cum s-a descris în Schema 3. Compusul **21** poate fi preparat din compusul **20** în conformitate cu procesul descris pentru Schema 3.

Alternativ, când gruparea B este cum s-a definit pentru Formula I, alta decât hidrogen, compusul **20** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **19** cu (alchil C1-C6)OH, un substituit adecvat (alchil C1-C3)OH, un substituit adecvat (alchil C1-C6)OH, sau hetCyc^aOH (adică, unde hetCyc^a un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și este substituit opțional cu OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor) sau hidroxialchil C1-C6) sub condiții de reacție Mitsunobu (PPh₃ și azodicarboxilat de diizopropil). Compusul **21** poate fi preparat din compusul **20** în conformitate cu procesul descris pentru Schema 3.



SCHEMA 5

Schema 5 prezintă o schemă generală alternativă pentru sinteza compusului **21** unde A este H, și B, X¹, X², X³, X⁴, inelul D, R^a, R^b, n, m și E sunt cum s-au definit pentru Formula I.

Compusul **22** poate fi preparat prin tratarea compusului **4A** (preparat de exemplu, cum s-a descris în Schema 1) cu triclorură de aluminiu.

Când gruparea B este cum s-a definit pentru Formula I, alta decât hidrogen, compusul **23** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **22** cu alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, hidroxialchil C2-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, dihidroxialchil C3-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (R¹R²N)alchil C1-C6-X, hetAr¹alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, (hetCyc^a)alchil C1-C3-X, hetCyc^a-X sau hetCyc^aC(=O)alchil C1-C6-X, unde R¹, R², hetAr¹, și hetCyc^a sunt cum s-au definit pentru Formula I și X este un atom sau grupare îndepărtabilă (halogenură sau triflat), în care fiecare din reactivii menționați este substituit opțional cu o grupare de protecție (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă B are una sau două grupări hidroxi suplimentare). De exemplu, când B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3

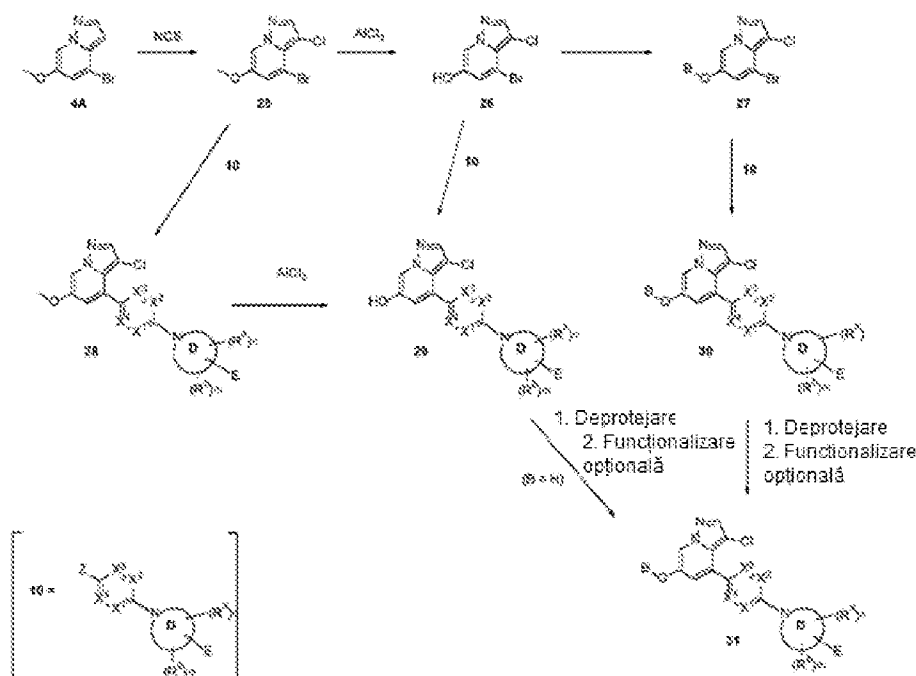
atomi de fluor, compusul poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **22** cu alchil C1-C6-X, unde X este Br sau Cl, sau triflat.

Compusul **24** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **23** cu compusul **13** (unde X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt cum s-au definit pentru Formula I; L^2 este un triflat sau halogenură); Z este -B(OR^x)(OR^y) și R^z și R^y sunt H sau alchil (1-6C), sau R^x și R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectați formează un inel cu 5-6 membri substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați dintre (alchil C1-C3)) utilizând condiții de reacție de cuplare încrucișată catalizată cu paladiu adecvate, de exemplu, condiții de reacție de cuplare Suzuki (de exemplu, Pd(PPh₃)₄ și Na₂CO₃ în dioxan la temperaturi ridicate).

Când gruparea B este hidrogen, compusul **24** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **22** direct cu compusul **13** cum s-a descris mai sus.

Compusul **20** poate fi preparat prin cuplarea compusului **24** cu compusul **15** unde inelul D și E sunt cum s-au definit pentru Formula I sub condiții S_NAr adecvate (de exemplu, opțional în prezența K₂CO₃ și la temperatură ridicată). Dacă inelul D al compusului **15** cuprinde un substituent având un atom de azot primar sau secundar în inel, atomul de azot este protejat cu o grupare de protecție amino adecvată înainte de cuplare, și apoi gruparea de protecție amino poate fi îndepărtată ulterior pentru cuplare cum s-a descris mai sus.

Compusul **21** poate fi preparat din compusul **20** în conformitate cu procesul descris pentru Schema 3.



SCHEMA 6

Schema 6 prezintă o schemă generală pentru sinteza compusului **31** unde A este Cl, și B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a, R^b, n, m și E sunt cum s-au definit pentru Formula I.

Compusul **25** poate fi preparat prin tratarea compusului **4A** (preparat de exemplu, cum s-a descris în Schema 1) cu trichlorură de aluminiu.

Compusul **26** poate fi preparat prin tratarea compusului **25** cu trichlorură de aluminiu.

Când gruparea B este cum s-a definit pentru Formula I, altă decât hidrogen, compusul **27** poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **26** cu alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, hidroalchil C2-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, dihidroalchil C3-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (R¹R²N)alchil C1-C6-X, hetAr¹alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, (hetCyc^a)alchil C1-C3-X, hetCyc^a-X sau hetCyc^aC(=O)alchil C1-C6-X, unde R¹, R², hetAr¹, și hetCyc^a sunt cum s-au definit pentru Formula I și X este un atom sau grupare îndepărtabilă (halogenură sau triflat), în care fiecare din respectivii reactivi este substituit opțional cu o grupare de protecție (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă B are una sau două grupări hidroxi suplimentare). De exemplu, când B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, compusul poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **26** cu alchil C1-C6-X, unde X este Br sau Cl, sau triflat.

Compușii **28** (când gruparea B este metil), **29** (când gruparea B este hidrogen) și **30** (când gruparea B este alta decât hidrogen) pot fi preparați prin cuplarea compușilor **25**, **26** și **27**, respectiv, cu esterul boronic corespunzător compusul **10** (unde inelul D, E, X¹, X², X³ și X⁴ sunt cum s-au definit pentru Formula I; Z este -B(OR^x)(OR^y) și R^z și R^y sunt H sau alchil (1-6C), sau R^x și R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectați formează un inel cu 5-6 membri substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați dintre (alchil C1-C3)) utilizând condiții de reacție cuplată încrucișat catalizată cu paladiu adecvate, de exemplu, condiții de reacție de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator de paladiu și opțional un ligand în prezența unei baze anorganice, de exemplu, Pd(PPh₃)₄ și Na₂CO₃ în dioxan la temperaturi ridicate), în care dacă inelul D este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN- în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino adecvată înainte de cuplare. Gruparea de protecție amino, dacă este prezentă pe un substituent al inelului D al compusului **29** sau **30**, poate fi îndepărtată sub condiții standard (de exemplu, o grupare Boc poate fi îndepărtată prin tratarea compusului **1** în condiții acidice, de exemplu, HCl) pentru a furniza compusul **31** unde E este H.

Alternativ, gruparea E poate fi funcționalizată (adică, reacționată sau tratată cu un reactiv adecvat) sub condițiile standard descrise mai jos pentru a furniza compusul **31** unde E este cum s-a definit pentru Formula I cu excepția faptului că E nu este H.

Gruparea E a compușilor **11**, **11a**, **16**, **19**, **20**, **29** și **30** descriși în Schemele 1-6 poate fi funcționalizată (adică, reacționată sau tratată cu un reactiv adecvat) pentru a introduce o grupare E, unde E este oricare din grupările E definite pentru Formula I cu excepția hidrogenului, utilizând chimia standard bine cunoscută persoanelor calificate în domeniu. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „funcționalizat” se referă la o etapă de proces în care gruparea E a unui compus general cu Formula I este reacționată sau tratată cu un reactiv adecvat pentru a furniza un compus cu Formula I unde E este cum s-a definit pentru Formula I cu excepția faptului că E este altul decât hidrogen.

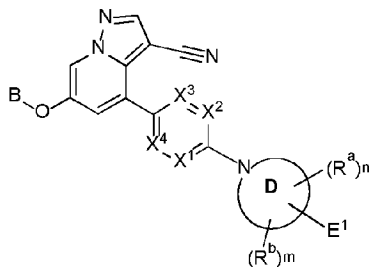
De exemplu, un derivat amidă (de exemplu, unde E este Ar¹C(=O)NR^g-, hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- p este 0 sau 1, sau R⁴R⁵NC(=O)NR^g-, poate fi obținut prin punerea în reacție a unui compus **11** în care E este -NH₂ cu o clorură acidă utilizând condițiile de formare a legăturii amidice convenționale, de exemplu în prezența unei baze (de exemplu, DIEA) într-un solvent adecvat (DCM) pentru a furniza un compus funcționalizat **12**. Alternativ, compusul **11** în care E este -NH₂ poate fi reacționat cu un acid carboxilic utilizând condițiile de formare a legăturii amidice convenționale, de exemplu prin tratarea acidului carboxilic cu un agent de activare (de exemplu, HATU) urmată de adăugarea compusului **11** în prezența unei baze ((de exemplu, DIEA) într-un solvent adecvat (DMA) pentru a furniza un compus funcționalizat **12**. Aceeași chimie poate fi utilizată cu compușii **11a**, **16**, **19**, **20**, **29** și **30** pentru a prepara compușii funcționalizați **12**, **17**, **21** și **31**.

Ca un alt exemplu, un derivat uree, (de exemplu, unde E este R⁴R⁵NHC(=O)NR^g-) poate fi preparat reacționând un compus **11** unde E este -NH₂ cu un compus având formula R⁴R⁵N=C(=O) unde R⁴ și R⁵ sunt cum s-au definit pentru Formula I în prezența unei baze adecvate (de exemplu, DIEA) pentru a furniza un compus funcționalizat **12**. Aceeași chimie poate fi utilizată cu compușii **11a**, **16**, **19**, **20**, **29** și **30** pentru a prepara compușii funcționalizați **12**, **17**, **21** și **31**.

Ca un alt exemplu, un derivat alcoxi, ariloxi sau heteroariloxi (de exemplu, unde E este (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6, Ar¹O- sau hetAr²O-), poate fi preparat prin punerea în reacție a unui compus **11** unde E este hidroxi cu un compus având formula (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X, Ar¹-X sau hetAr²-X, unde X este un halogen, în prezența unei baze anorganice (de exemplu, hidrură de sodiu sau hidrură de potasiu) într-un solvent adecvat (de exemplu, DMA). Aceeași chimie poate fi utilizată cu compușii **11a**, **16**, **19**, **20**, **29** și **30** pentru a prepara compușii funcționalizați **12**, **17**, **21** și **31**.

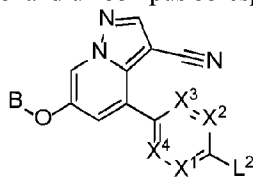
Corespunzător, este furnizat în plus aici un procedeu pentru prepararea unui compus cu Formula I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia cum s-a definit aici care cuprinde:

(b) pentru un compus cu Formula I unde A, B, X¹, X², X³, X⁴, inelul D, R^a, R^b, m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I cu excepția faptului că E nu este hidrogen, funcționalizând un compus corespunzător cu formula



în care inelul D, B, X¹, X², X³, X⁴, R^a, R^b, m și n sunt cum s-au definit pentru Formula I și E¹ este -NH₂ sau OH; sau

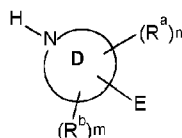
(c) pentru un compus cu Formula I unde A este CN și B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I, reacționând un compus corespunzător cu Formula 14



14

în care inelul D, B, X^1 , X^2 , X^3 , și X^4 sunt cum s-au definit pentru Formula I și L^2 este halogen sau triflat, cu un compus cu Formula 15

5

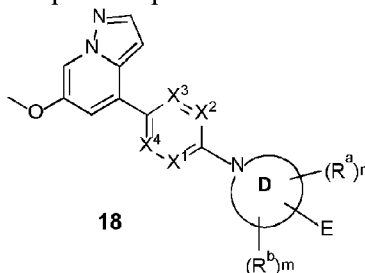


15

în care inelul D, R^a , R^b , m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I și în care dacă inelul D este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino adecvată înainte de cuplare, în prezența unei baze, urmată opțional de îndepărtarea grupării de protecție amino dacă este prezentă; sau

10

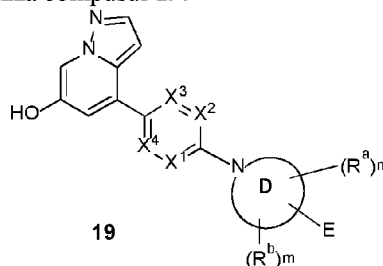
(e) pentru un compus cu Formula I unde A este H, B este H, și X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D și E sunt cum s-au definit pentru Formula I, tratând un compus corespunzător cu Formula 18



18

unde A este H, B este H, și X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I în care dacă inelul D este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino, cu trichlorură de aluminiu pentru a furniza compusul 19.

15



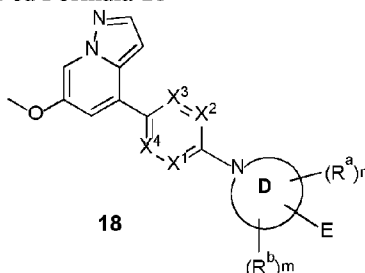
19

urmat opțional de îndepărtarea grupării de protecție amino dacă este prezentă; sau

20

(f) pentru un compus cu Formula I unde A este H, și B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I,

(i) tratând un compus corespunzător cu Formula 18

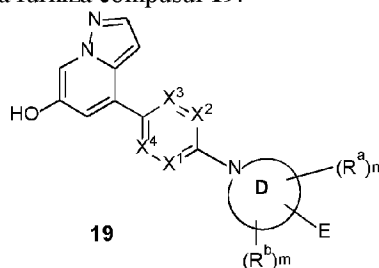


18

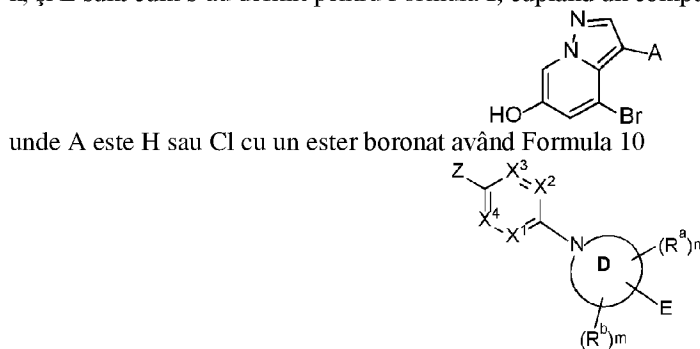
unde A este H, și X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I, în care dacă inelul D este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN - în care unul sau ambii R^c și

25

R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino adecvată, cu trichlorură de aluminiu pentru a furniza compusul **19**.

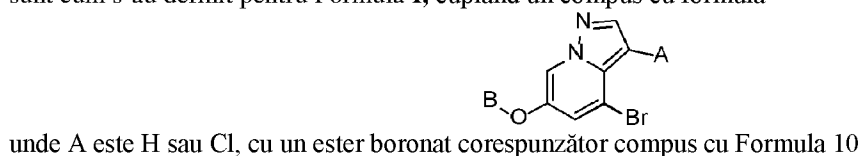


- (ii) reacționând compusul **19** cu alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, hidroxi alchil C2-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, dihidroxi alchil C3-C6-X în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, (alcoxi C1-C6) alchil C1-C6-X substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor, (R^1R^2N) alchil C1-C6-X, $hetAr^1$ alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6) alchil C1-C3-X, $(hetCyc^a)$ alchil C1-C3-X, $hetCyc^a-X$ sau $hetCyc^aC(=O)$ alchil C1-C6-X, unde R^1 , R^2 , $hetAr^1$, și $hetCyc^a$ sunt cum s-au definit pentru Formula I și X este un atom sau grupare îndepărtabilă, urmată opțional de îndepărtarea grupării de protecție amino dacă este prezentă; sau
- (g) pentru un compus cu Formula I unde A este H sau Cl, B este H, și X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I, cuplând un compus cu formula



unde A este H sau Cl cu un ester boronat având Formula 10

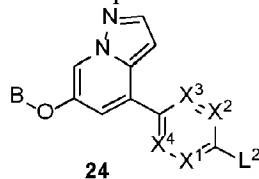
- unde Z este $-B(OR^x)(OR^y)$ și R^x și R^y sunt H sau alchil (1-6C), sau R^x și R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectați formează un inel cu 5-6 membri substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați dintre (alchil C1-C3), și inelul D, E, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a , R^b , m și n sunt cum s-au definit pentru Formula I, în care dacă inelul D este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino înainte de respectiva cuplare, în prezența unui catalizator de paladiu și opțional a unui ligand și în prezența unei baze, urmată opțional de îndepărtarea grupării de protecție amino dacă este prezentă; sau
- (h) pentru un compus cu Formula I unde A este H sau Cl, și B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , inelul D, R^a , R^b , m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I, cuplând un compus cu formula



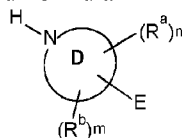
unde A este H sau Cl, cu un ester boronat corespunzător compus cu Formula 10

- unde Z este $-B(OR^x)(OR^y)$ și R^x și R^y sunt H sau alchil (1-6C), sau R^x și R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectați formează un inel cu 5-6 membri substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați dintre (alchil C1-C3), și inelul D, E, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a , R^b , m și n sunt cum s-a definitu pentru Formula I, în care dacă inelul D este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN - în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino înainte de

respectiva cuplare, în prezența unui catalizator de paladiu și opțional a unui ligand și în prezența unei baze, și urmat opțional de îndepărtarea grupării de protecție amino dacă este prezentă; sau
(i) pentru un compus cu Formula I unde A este H, și B, X¹, X², X³, X⁴, inelul D, R^a, R^b, m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I, cuplând un compus cu Formula 24



unde B, X¹, X², X³ și X⁴, sunt cum s-a definit pentru Formula I și L² este o grupare sau atom îndepărtabile, cu un compus corespunzător cu Formula 15.



unde inelul D, R^a, R^b, m, n, și E sunt cum s-au definit pentru Formula I în care dacă inelul D este substituit cu un substituent R^b care este R^cR^dN- în care unul sau ambii R^c și R^d sunt hidrogen, atomul de azot al R^b poate fi protejat cu o grupare de protecție amino, urmată opțional de îndepărtarea grupării de protecție amino dacă este prezentă; și
îndepărtarea oricărei grupări de protecție suplimentare dacă este prezentă și formând opțional o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Termenul „grupare de protecție amino” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un derivat al grupării, utilizat în mod obișnuit pentru a bloca sau proteja o grupare amino în timp ce reacțiile sunt efectuate pe alte grupări funcționale ale compusului. Exemple de grupări de protecție adecvate pentru utilizare în oricare din procesele descrise aici includ carbamați, amide, grupări alchil și aril, imine, precum și mulți derivați N-heteroatomi care pot fi îndepărtați pentru a regenera gruparea amină dorită. Exemple de grupări de protecție amino sunt acetil, trifluoroacetil, t-butiloxycarbonil („Boc”), benziloxycarbonil („CBz”) și 9-fluorenilmetilenoxycarbonil („Fmoc”). Alte exemple din aceste grupări, și alte grupări de protecție, sunt găsite în T. W. Greene, și colab., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

Grupările hidroxi pot fi protejate cu orice grupare de protecție hidroxi convenabilă, de exemplu cum s-a descris în T. W. Greene, și colab., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006. Exemplele includ benzil, tritil și silil eteri.

Atomii de azot din compușii descriși în oricare din metodele de mai sus pot fi protejați cu orice grupare convenabilă de protecție la azot, de exemplu cum s-a descris în Greene & Wuts, eds., „Protecting Groups in Organic Synthesis”, ed. a 2-a New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplele de grupări de protecție la azot includ acil și t-butoxycarbonil (BOC), fenoxycarbonil, și [2-(trimetilsilil)etoxi]metil (SEM).

Abilitatea compușilor testați de a acționa ca inhibitori RET poate fi demonstrată prin testul descris în Exemplu A. Valorile IC₅₀ sunt prezentate în **Tabelul 5**.

În unele realizări, compușii furnizați aici prezintă inhibare RET potentă și selectivă. De exemplu, compușii furnizați aici prezintă potență nanomolară împotriva RET de tip sălbatic și mutanților RET selectați, incluzând fuziunea KIF5B-RET și mutația de apărare V804M, cu activitate minimă împotriva kinazelor înrudite.

În unele realizări, compușii cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, ținesc selectiv o kinază RET. De exemplu, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, pot ținti selectiv o kinază RET față de o altă țintă kinază sau non-kinază.

În unele realizări, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, prezintă cel puțin o selectivitate de 30 de ori pentru o kinază RET față de o altă kinază. De exemplu, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, prezintă cel puțin o selectivitate de 40 de ori; cel puțin o selectivitate de 50 de ori; cel puțin o selectivitate de 60 de ori; cel puțin o selectivitate de 70 de ori; cel puțin o selectivitate de 80 de ori; cel puțin o selectivitate de 90 de ori; cel puțin o selectivitate de 100 de ori; cel puțin o selectivitate de 200 de ori; cel puțin o selectivitate de 300 de ori; cel puțin o selectivitate de 400 de ori; cel puțin o selectivitate de 500 de ori; cel puțin o selectivitate de 600 de ori; cel puțin o selectivitate de 700 de ori; cel puțin o selectivitate de 800 de ori; cel puțin o selectivitate de 900 de ori; sau cel puțin o selectivitate de 1000 de ori pentru o kinază RET

față de o altă kinază. În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET față de o altă kinază este măsurată într-un test celular (de exemplu, un test celular cum s-a prevăzut aici).

În unele realizări, compușii furnizați aici pot prezenta selectivitate pentru o kinază RET față de o kinază KDR (de exemplu, VEGFR2). În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET față de o kinază KDR este observată fără pierderea potenței mutantului de apărare. În unele realizări, selectivitatea față de o kinază KDR este cel puțin 10 ori (de exemplu, cel puțin o selectivitate de 40 de ori; cel puțin o selectivitate de 50 de ori; cel puțin o selectivitate de 60 de ori; cel puțin o selectivitate de 70 de ori; cel puțin o selectivitate de 80 de ori; cel puțin o selectivitate de 90 de ori; cel puțin o selectivitate de 100 de ori; cel puțin o selectivitate de 150 de ori; cel puțin o selectivitate de 200 de ori; cel puțin o selectivitate de 250 de ori; cel puțin o selectivitate de 300 de ori; cel puțin o selectivitate de 350 de ori; sau cel puțin o selectivitate de 400 de ori) în comparație cu inhibarea KIF5B-RET (adică compușii au fost mai potenți împotriva KIF5B-RET decât a KDR). În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET față de o kinază KDR este de aproximativ 30 de ori. În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET față de o kinază KDR este de cel puțin 100 de ori. În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET față de o kinază KDR este cel puțin de 150 de ori. În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET față de o kinază KDR este cel puțin de 400 de ori. Fără a fi legată de nici o teorie, se crede că inhibarea potență a kinazei KDR este caracteristica comună printre inhibitorii multikinază (MKI-uri) care țintesc RET și poate fi sursa toxicităților limitative de doză observate cu astfel de compuși.

În unele realizări, inhibarea V804M a fost similară cu cea observată pentru RET de tip sălbatic. De exemplu, inhibarea V804M a fost în cadrul a aproximativ de 2 ori (de exemplu, aproximativ de 5 ori, aproximativ de 7 ori, aproximativ de 10 ori) din inhibarea RET de tip sălbatic (adică compușii au fost potenți în mod similar împotriva RET de tip sălbatic și V804M). În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET de tip sălbatic sau V804M față de o altă kinază este măsurată într-un test de enzimă (de exemplu, un test de enzimă cum s-a prevăzut aici). În unele realizări, compușii furnizați aici prezintă citotoxicitate selectivă la celulele mutante RET.

În unele realizări, compușii furnizați aici prezintă penetranță în creier și/sau sistemul nervos central (CNS). Astfel de compuși sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică și să inhibe o kinază RET în creier și/sau alte structuri ale CNS. În unele realizări, compușii furnizați aici sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică într-o cantitate eficientă terapeutic. De exemplu, tratamentul unui pacient cu cancer (de exemplu, cancer la creier sau la SNC asociat cu RET) poate include administrarea (de exemplu, administrarea orală) a compusului la pacient. În unele astfel de realizări, compușii furnizați aici sunt utili pentru tratarea unei tumori cerebrale primare sau a unei tumori cerebrale metastatice.

În unele realizări, compușii cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, prezintă una sau mai multe dintre absorbție GI ridicată, eliminare scăzută, și potențial scăzut pentru interacțiunile medicament-medicament.

Compușii cu Formula I sunt utili pentru tratarea bolilor și tulburări care pot fi tratate cu un inhibitor al kinazei RET, bolilor și tulburărilor asociate cu RET, de exemplu, tulburări proliferative, cancere, incluzând cancere hematologice și tumori solide, și tulburări gastrointestinale și IBS.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „tratează” sau „tratament” se referă la măsurări terapeutice sau paliative. Rezultatele clinice benefice sau dorite includ, ameliorarea, în întregime sau parțial, a simptomelor asociate cu o boală sau tulburare sau afecțiune, diminuarea extinderii bolii, stabilitate (adică, neînăutățire) stării bolii, întârzierea sau încetinirea progresului bolii, ameliorarea sau alinarea stării bolii (de exemplu, unul sau mai multe simptome ale bolii), și remisia (indiferent dacă parțială sau totală), indiferent dacă este detectabilă sau nedetectabilă. „Tratament” poate însemna de asemenea prelungirea supraviețuirii în comparație cu supraviețuirea așteptată dacă nu s-ar fi primit tratamentul.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „subiect”, „indivd”, sau „pacient”, sunt utilizați interschimbabil, și se referă la orice animal, incluzând șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porcine, vite, oi, cai, primate, și oameni. În unele realizări, pacientul este un om. În unele realizări, subiectul a experimentat și/sau a prezentat cel puțin un simptom al bolii sau tulburării ce urmează să fie tratată și/sau prevenită. În unele realizări, subiectul a fost identificat sau diagnosticat ca având un cancer cu o dereglarea unei gene RET, proteine RET, sau expresiei sau activității, sau a nivelului oricăroră din acestea (un cancer asociat cu RET) (de exemplu, după cum s-a determinat utilizând o aprobare a agenției de reglementare, de exemplu, test sau trusă aprobate de FDA). În unele realizări, subiectul are o tumoare care este pozitivă pentru dereglarea unei gene RET, proteine RET, sau expresiei sau activității, sau nivelului oricăroră dintre acestea (de exemplu, după cum s-a determinat utilizând un test sau trusă aprobate de agenția de reglementare). Subiectul poate fi un subiect cu o tumoare(tumori) care este pozitivă pentru o dereglarea a unei gene RET, proteine RET, sau expresiei sau activității, sau oricărui nivel al acestora (de exemplu, identificate ca pozitive utilizând o aprobare a agenției de reglementare, de exemplu, un test sau trusă aprobate de FDA). Subiectul poate fi un subiect ale cărui tumori au dereglat o genă RET, o proteină RET, sau expresia sau activitatea, sau un nivel al acestora (de exemplu, unde

tumoarea este identificată ca atare utilizând o aprobare a agenției de reglementare, de exemplu, o trusă sau test aprobate de FDA). În unele realizări, subiectul este suspectat de a avea un cancer asociat cu RET. În unele realizări, subiectul are o înregistrare clinică care arată că subiectul are o tumoare care are o dereglare a unei gene RET, proteine RET, sau expresie sau activitate, sau nivel al oricăroră din acestea (și opțional înregistrarea clinică indică faptul că subiectul ar trebui să fie tratat cu oricare din compozițiile furnizate aici). În unele realizări, pacientul este un pacient pediatric.

Termenul „pacient pediatric” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un pacient cu vârsta sub 21 ani în timpul diagnosticului sau tratamentului. Termenul „pediatric” poate fi în plus divizat în diferite subpopulații incluzând: nou-născuți (de la naștere până la prima lună de viață); sugari (cu vârsta de la 1 lună până la doi ani); copii (cu vârsta de la doi ani până la 12 ani); și adolescenți (cu vârsta de la 12 ani până la 21 ani (până la, dar neincluzând, aniversarea de douăzeci de ani)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, a 15-a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, și colab. Rudolph's Pediatrics, a 21-a ed. New York: McGraw-Hill, 2002; și Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, ed. a 2-a Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. În unele realizări, un pacient pediatric este de la naștere până în primele 28 zile de viață, de la vârsta de 29 zile până la mai puțin de doi ani, de la vârsta de doi ani până la mai puțin de 12 ani, sau de la vârsta de 12 ani până la 21 ani (până la, dar neincluzând, aniversarea de douăzeci și doi de ani). În unele realizări, un pacient pediatric este de la naștere până la primele 28 zile de viață, de la vârsta de 29 de zile până la mai puțin de 1 an, de la vârsta de o lună până la mai puțin de patru luni, de la vârsta de trei luni până la mai puțin de șapte luni, de la vârsta de șase luni până la mai puțin de 1 an, de la vârsta de 1 an până la mai puțin de 2 ani, de la vârsta de 2 ani până la mai puțin de 3 ani, de la vârsta de 3 ani până la mai puțin de 5 ani, de la vârsta de 5 ani până la mai puțin de 10 ani, de la vârsta de 6 ani până la mai puțin de 13 ani, de la vârsta de 10 ani până la mai puțin de 15 ani, sau de la vârsta de la 15 ani până la mai puțin de 22 ani.

În anumite realizări, compușii cu Formula I sunt utili pentru prevenirea bolilor și tulburărilor cum s-au definit aici (de exemplu, bolilor autoimune, bolilor inflamatorii, și cancerului). Termenul „prevenire” așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă prevenirea debutului, recurenței sau răspândirii, în întregime sau parțial, a bolilor sau afecțiunilor cum s-au descris aici, sau unui simptom al acestora.

Termenul „boală sau tulburare asociată cu RET” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la boli sau tulburări asociate cu, sau având o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET (denumite de asemenea aici protein kinază RET), sau expresia sau activitatea sau nivelul oricăruia (de exemplu, unul sau mai mulți) dintre aceleași (de exemplu, oricare din tipurile de dereglare ale unei gene RET, kinaze RET, domeniu kinazic RET, sau expresia sau activitatea sau nivelul oricăroră dintre aceștia descriși aici). Exemple de o boală sau tulburare asociate cu RET includ, de exemplu, cancerul și tulburările gastrointestinale și sindromul de colon iritabil (IBS).

Termenul „cancer asociat cu RET” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la cancere asociate cu, sau având o dereglare a unei gene RET, kinaze RET (denumite de asemenea aici protein kinază RET), sau expresie sau activitate, sau nivel al oricăroră din aceștia. Exemple ale unui cancer asociat cu RET sunt descrise aici.

Exprimarea „dereglarea unei gene RET, o kinază RET, sau expresia sau activitatea sau nivelul oricăroră din acestea” se referă la o mutație genetică (de exemplu, o translocare a genei RET care conduce la expresia unei proteine de fuziune, o deleție într-o genă RET, care conduce la expresia unei proteine RET care include o deleție a cel puțin unui aminoacid în comparație cu proteina RET de tip sălbatic, o mutație într-o genă RET care conduce la expresia unei proteine RET cu una sau mai multe mutații punctuale, sau o versiune alternativă îmbinată a unui ARNm RET care conduce la o proteină RET având o deleție a cel puțin unui aminoacid în proteina RET în comparație cu proteina RET de tip sălbatic) sau la o amplificare a genei RET care conduce la supraexprimarea unei proteine RET sau a activității autocrine care rezultă din supraexprimarea unei gene RET într-o celulă care conduce la o creștere patogenă în activitatea unui domeniu kinazic al unei proteine RET (de exemplu, un domeniu kinazic activ constitutiv al a unei proteine RET) într-o celulă. Ca un alt exemplu, o dereglare a unei gene RET, a unei proteine RET, sau expresia sau activitatea, sau nivelul oricăroră dintre acestea, poate fi o mutație într-o genă RET care codifică o proteină RET care este activă constitutiv sau are activitate crescută în comparație cu o proteină codificată printr-o genă RET care nu include mutația. De exemplu, o dereglare a unei gene RET, proteine RET, sau expresia sau activitatea, sau nivelul oricăroră dintre acestea, poate fi rezultatul unei translocări genetice sau cromozomiale care conduce la expresia unei proteine de fuziune care conține o primă porțiune a RET care include un domeniu kinazic funcțional, și o a doua porțiune a unei proteine partener (adică, care nu este RET). În unele exemple, dereglarea unei gene RET, proteine RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, poate fi un rezultat al unei translocări genetice a unei gene RET cu o altă genă non-RET. Exemple de proteine de fuziune sunt descrise în Tabelul 1. Exemple de mutații/insertii/deleții punctuale de protein kinze RET sunt descrise în

Tabelul 2. Exemple suplimentare de mutații de protein kinze RET (de exemplu, mutații punctuale) sunt mutațiile rezistente la inhibitorii RET. Exemple de mutații rezistente la inhibitorii RET sunt descrise în Tabelele 3 și 4.

Termenul „tip sălbatic” sau „de tip sălbatic” descrie un acid nucleic (de exemplu, o genă RET sau un ARNm RET) sau proteină (de exemplu, o proteină RET) care este găsit la un subiect care nu are o boală asociată cu RET, de exemplu, un cancer asociat cu RET (și opțional de asemenea nu are un risc crescut de dezvoltare a unei boli asociate cu RET și/sau nu este suspect să aibă o boală asociată cu RET), sau este găsit într-o celulă sau țesut de la un subiect care nu are o boală asociată cu RET, de exemplu, un cancer asociat cu RET (și opțional de asemenea nu are un risc crescut de dezvoltare a unei boli asociate cu RET și/sau nu este suspect să aibă o boală asociată cu RET).

Termenul „agentie de reglementare” se referă la o agenție a unei țări pentru aprobarea utilizării medicale a agenților farmaceutici în țară. De exemplu, un exemplu nelimitativ de o agenție de reglementare este Administrarea Alimentelor și Medicamentelor din S.U.A. (FDA).

Este furnizată aici o metodă de tratare a cancerului (de exemplu, a unui cancer asociat cu RET) la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia sau dintr-o compoziție farmaceutică a acestuia. De exemplu, sunt furnizate aici metode pentru tratarea unui cancer asociat cu RET la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, metoda cuprinzând a) detectarea dereglării unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea într-o mostră de la pacient; și b) administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea include una sau mai multe proteine de fuziune. Exemple de proteine de fuziune ale genei RET sunt descrise în Tabelul 1. În unele realizări, proteina de fuziune este KIF5B-RET. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea include una sau mai multe mutații/insertii punctuale ale protein kinazei RET. Exemple de mutații/insertii/deleții punctuale ale protein kinazei RET sunt descrise în Tabelul 2. În unele realizări, mutațiile/insertiile/delețiile punctuale ale protein kinazei RET sunt selectate din grupul constând din M918T, M918V, C634W, V804L, și V804M.

În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este un cancer hematologic. În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este o tumoră solidă. În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este cancer pulmonar (de exemplu, carcinom pulmonar microcelular sau carcinom pulmonar nonmicrocelular), cancer papilar la tiroidă, cancer medular la tiroidă, cancer diferențiat la tiroidă, cancer recurent la tiroidă, cancer diferențiat refractar la tiroidă, adenocarcinom pulmonar, carcinom al celulelor pulmonare bronhiolare, neoplazie endocrină multiplă de tip 2A sau 2B (MEN2A sau respectiv MEN2B), feocromocitom, hiperplazie paratiroidă, cancer la sân, cancer colorectal (de exemplu, cancer colorectal metastatic), carcinom papilar cu celule renale, ganglioneuromatoză a mucoasei gastroenterice, tumoare miofibroblastică inflamatorie, sau cancer de col uterin. În unele realizări ale oricăroră dintre utilizările descrise aici, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este selectat din grupul de: leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), cancer la adolescenți, carcinom adrenocortical, cancer anal, cancer de apendice, astrocitom, tumoare teratoidă/rabdoidă atipică, carcinom al celulei bazale, cancer al canalului biliar, cancer la vezică, cancer osos, gliom de stem la creier, tumoare la creier, cancer la sân, tumoare bronhială, limfom Burkitt, tumoare carcinoidă, carcinom primar necunoscut, tumori cardiace, cancer de col uterin, cancere din copilărie, cordon, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), neoplasme mieloproliferative cronice, cancer la colon, cancer colorectal, craniofaringiom, limfom cutanat cu celule T, cancer al canalului biliar, carcinom ductal in situ, tumori embrionale, cancer endometrial, ependimom, cancer la esofag, estezoneuroblastom, sarcom Ewing, tumoare a celulei germinative extracraniale, tumoare a celulei germinative extragonadale, cancer extrahepatic al canalului biliar, cancer la ochi, cancer la trompele uterine, histiocitom fibros de os, cancer la vezica biliară, cancer gastric, tumoare carcinoidă gastrointestinală, tumori stromale gastrointestinale (GIST), tumoare a celulei germinative, boală trofoblastică gestațională, gliom, tumoare cu celule păroase, leucemie cu celule păroase, cancer la cap și gât, cancer la inimă, cancer hepatocelular, histiocitoză, limfom Hodgkin, cancer hipofaringeal, melanom intraocular, tumori ale celulei insulă, tumori neuroendocrine pancreatice, sarcom Kaposi, cancer la rinichi, histocitoză a celulei Langerhans, cancer laringeal, leucemie, cancer la buze și cavitatea orală, cancer hepatic, cancer pulmonar, limfom, macroglobulinemie, histiocitom fibros malign de os, osteocarcinom, melanom, carcinom al celulei Merkel, mezoteliom, cancer la gât scuamos metastatic, carcinom al tractului liniei mediane, cancer de gură, sindroame neoplazice endocrine multiple, mielom multiplu, micoză fungoidă, sindrom mielodisplazic, neoplasme mielodisplastice/mieloproliferative, leucemie mielogenă, leucemie mieloidă, mielom multiplu, neoplasme mieloproliferative, cancer la

cavitatea nazală și sinusul paranasal, cancer nazofaringeal, neuroblastom, limfom non-Hodgkin, cancer pulmonar nonmicrocelular, cancer oral, cancer al cavității orale, cancer la buze, cancer orofaringeal, osteosarcom, cancer ovarian, cancer pancreatic, papilomatoză, paragangliom, cancer al sinusului paranasal și cavității nazale, cancer la paratiroidă, cancer la penis, cancer faringeal, feocromozitom, cancer pituitar, neoplasm al celulei plasmatice, blastom pleuropulmonar, cancer de sarcină și la sân, limfom primar al sistemului nervos central, cancer peritoneal primar, cancer la prostată, cancer rectal, cancer al celulei renale, retinoblastom, rhabdomyosarcom, cancer al glandei salivare, sarcom, sindrom Sezary, cancer la piele, cancer pulmonar microcelular, cancer al intestinului subțire, sarcom al țesutului moale, carcinom cu celule scuamoase, cancer scuamos la gât, cancer la stomac, limfom cu celule T, cancer testicular, cancer la gât, timom și carcinom timic, cancer la tiroidă, cancer al celulei tranzitoriale al pelvisului renal și ureterei, carcinom primar necunoscut, cancer uretral, cancer uterin, sarcom uterin, cancer vaginal, cancer vulvar, și tumoare Wilms.

În unele realizări, un cancer hematologic (de exemplu, cancer hematologic care este un cancer asociat cu RET) este selectat din grupul constând din leucemii, limfoame (limfom non-Hodgkin), boală Hodgkin (denumită de asemenea limfom Hodgkin), și mielom, de exemplu, leucemie limfocitară acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie promielocitară acută (APL), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică (CML), leucemie mielomonocitară cronică (CMML), leucemie neutrofilă cronică (CNL), leucemie nediferențiată acută (AUL), limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), leucemie prolimfocitară (PML), leucemie mielomonocitică juvenilă (JMML), ALL cu celule T la adulți, AML cu mielodisplazie tridescendentă (AML/TMDS), leucemie descendentă amestecată (MLL), sindrom mielodisplazic (MDSs), tulburări mieloproliferative (MPD), și mielom multiplu (MM). Exemple suplimentare de cancere hematologice includ tulburări mieloproliferative (MPD), policitemia vera (PV), trombocitopenia esențială (ET) și mielofibroza primară idiopatică (IMF/IPF/PMF). Într-o realizare, cancerul hematologic (de exemplu, cancerul hematologic care este un cancer asociat cu RET) este AML sau CMML.

În unele realizări, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este o tumoare solidă. Exemple de tumori solide (de exemplu, tumori solide care sunt cancere asociate cu RET) includ, de exemplu, cancer la tiroidă (de exemplu, carcinom tiroidian papilar, carcinom tiroidian medular), cancer pulmonar (de exemplu, adenocarcinom pulmonar, carcinom pulmonar microcelular), cancer pancreatic, carcinom pancreatic ductal, cancer la sân, cancer la colon, cancer colorectal, cancer la prostată, carcinom cu celule renale, tumori la cap și gât, neuroblastom, și melanom. Vezi, de exemplu, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

În unele realizări, cancerul este selectat din grupul constând din cancer pulmonar, cancer papilar la tiroidă, cancer medular la tiroidă, cancer diferențiat la tiroidă, cancer recurent la tiroidă, cancer diferențiat refractar la tiroidă, neoplazie endocrină multiplă de tip 2A sau 2B (MEN2A sau respectiv MEN2B), feocromocitom, hiperplazie paratiroidă, cancer la sân, cancer colorectal, carcinom papilar cu celule renale, ganglioneuromatoză a mucoasei gastroenterice, și cancer de col uterin.

În unele realizări, pacientul este un om.

Compușii cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora sunt de asemenea utili pentru tratarea unui cancer asociat cu RET.

Dereglaarea unei kinaze RET, a unei gene RET, sau expresia sau activitatea sau nivelul oricăroră (de exemplu, una sau mai multe) dintre acestea poate contribui la tumorigeneză. De exemplu, o dereglare a unei kinaze RET, a unei gene RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea poate fi o translocare, supraexprimare, activare, amplificare, sau mutație a unei kinaze RET, a unei gene RET, sau a unui domeniu kinazic RET. Translocarea poate include translocatii care implică domeniul kinazic RET, mutațiile pot include mutații care implică situsul de legare la ligand RET, și amplificarea poate fi a unei gene RET. Alte dereglări pot include variante de îmbinare a ARNm RET și semnalizare autocrină/paracrină RET, care pot contribui de asemenea la tumorigeneză.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau expresia sau activitate sau nivelul oricăroră dintre acestea, include supraexprimarea kinazei RET de tip sălbatic (de exemplu, conducând la activarea autocrină). În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei protein kinază RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include supraexprimarea, activarea, amplificarea, sau mutația într-un segment cromozomial cuprinzând gena RET sau o porțiune a acesteia, incluzând, de exemplu, o porțiune a domeniului kinazic, sau o porțiune capabilă care prezintă activitate kinazică.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei protein kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include una sau mai multe translocatii sau inversiuni cromozomiale conducând la o fuziune a genei RET. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei protein kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, este un rezultat al translocatiilor genetice în care proteina exprimată este o proteină de fuziune conținând resturi de la o proteină partener non-RET, și include un minim al unui domeniu kinazic RET funcțional.

Exemple de proteine de fuziune RET sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Exemple de parteneri de fuziune RET și cancere

Partener de fuziune	Exemple de cancere asociate cu RET
BCR	Leucemie mielomonocitară cronică (CMML)
CLIP1	Adenocarcinom
KIF5B	NSCLC, cancer ovarian, neoplasme spitzoide; adenocarcinom pulmonar ^{3, 4, 14, 28} ; carcinoame adenoscuamoase ¹⁵
CCDC6 (denumit de asemenea PTC1, D10S170, sau H4)	NSCLC, cancer la colon, cancer papilar la tiroidă; adenocarcinoame; adenocarcinom pulmonar; cancer colorectal metastatic ⁵ ; carcinoame adenoscuamoase ¹⁵ , cancer la sân ³⁰
PTC1ex9 (un nou rearanjament CCDC6)	Cancer papilar metastatic la tiroidă ²
NCOA4 (denumit de asemenea PTC3, ELE1, și RFG)	Cancer papilar la tiroidă ²¹ , NSCLC, cancer la colon, cancer la glanda salivară, cancer colorectal metastatic ⁵ ; adenocarcinom pulmonar ¹⁵ ; variantă sclerozantă difuză de carcinoame adenoscuamoase ¹⁵ de cancer papilar la tiroidă ¹⁶ , cancer la sân ³⁰ , carcinom al celulei acinice ³² , carcinom secretor analog mamar ³³
TRIM33 (denumit de asemenea PTC7 și RFG7)	NSCLC, cancer papilar la tiroidă
ERC1 (denumit de asemenea ELKS)	Cancer papilar la tiroidă, cancer la sân
FGFR1OP	CMML, mielofibroză primară cu leucemie mieloidă acută secundară
MBD1 (cunoscut de asemenea ca PCM1)	Cancer papilar la tiroidă
RAB61P2	Cancer papilar la tiroidă
PRKAR1A (denumit de asemenea PTC2)	Cancer papilar la tiroidă
TRIM24 (denumit de asemenea PTC6)	Cancer papilar la tiroidă
KTN1 (denumit de asemenea PTC8)	Cancer papilar la tiroidă
GOLGA5 (denumit de asemenea PTC5)	Cancer papilar la tiroidă, neoplasme spitzoid
HOOK3	Cancer papilar la tiroidă
KIAA1468 (denumit de asemenea PTC9 și RFG9)	Cancer papilar la tiroidă, adenocarcinom pulmonar ^{8, 12}
TRIM27 (denumit de asemenea RFP)	Cancer papilar la tiroidă
AKAP13	Cancer papilar la tiroidă
FKBP15	Cancer papilar la tiroidă
SPECC1L	Papillary Cancer la tiroidă; Tiroidă Gland Carcinom
TBL1XR1	Cancer papilar la tiroidă; carcinom al glandei tiroide
CEP55	Cancer gastric difuz ⁷
CUX1	Adenocarcinom pulmonar
ACBD5	Carcinom tiroidian papilar
MYH13	Carcinom tiroidian medular ¹
Necaracterizat	Tumoare miofibroblastică inflamatorie ⁶
PIBF1	Carcinom al celulei pulmonare bronhiolare ⁹

Partener de fuziune	Exemple de cancere asociate cu RET
KIAA1217 (denumit de asemenea SKT)	Cancer papilar la tiroidă ^{10, 13} , Adenocarcinom pulmonar ¹⁴ , NSCLC ¹⁴
MPRIP	NSCLC ¹¹
HRH4-RET	Cancer la tiroidă și/sau carcinom tiroidian papilar ¹⁷
Ria-RET	Cancer la tiroidă și/sau carcinom tiroidian papilar ¹⁷
RFG8	Carcinom tiroidian papilar ¹⁸
FOXP4	Adenocarcinom pulmonar ¹⁹
MYH10	Miofibromatoză infantilă ²⁰
HTIF1	Diverse ²²
TIF1G	Diverse ²²
H4L	Diverse ²²
PTC4 (un nou rearanjament NCO4/ELE1)	Cancer papilar la tiroidă ²³
FRMD4A	NSCLC ²⁴
SQSTM1	Carcinom tiroidian papilar ²⁵
AFAP1L2	Carcinom tiroidian papilar ²⁵
AFAP1	NSCLC ³¹
PPFIBP2	Carcinom tiroidian papilar ²⁵
EML4	Cancer papilar la tiroidă ²⁶
PARD3	NSCLC ²⁷
UVELD	Cancer papilar la tiroidă ²⁹
RASGEF1A	Cancer la sân ³⁰
TEL	<i>In vitro</i> ³⁴
RUFY1	Cancer colorectal ³⁵
OLFM4	Cancer la intestinul subțire ³⁶
UEVLD	Carcinom tiroidian papilar ³⁷
DLG5	Cancer non-anaplazic la tiroidă (NAT) ³⁸
RRBP1	Cancer la colon ³⁹

¹ Grubbs și colab., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100:788-793, 2015.

² Halkova și colab., Human Pathology 46:1962-1969, 2015.

³ Brevetul S.U.A. nr. 9.297.011

⁴ Brevetul S.U.A. nr. 9.216.172

⁵ Le Rolle și colab., Oncotarget. 6(30):28929-37, 2015.

⁶ Antonescu și colab., Am J Surg Pathol. 39(7):957-67, 2015.

⁷ Publicația de cerere de brevet S.U.A. nr. 2015/0177246.

⁸ Publicația de cerere de brevet S.U.A. nr. 2015/0057335.

⁹ Publicația de cerere de brevet japonez nr. 2015/109806A.

¹⁰ Publicația de cerere de brevet chinezesc nr. 105255927A.

¹¹ Fang, și colab. Journal of Thoracic Oncology 11,2 (2016): S21-S22.

¹² Publicația de cerere de brevet european nr. EP3037547A1.

¹³ Lee și colab., Oncotarget. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, e-publicate înainte de tipărire, 2016.

¹⁴ Saito și colab., Cancer Science 107:713-720, 2016.

¹⁵ Pirker și colab., Transl. Lung Cancer Res. 4(6):797-800, 2015.

¹⁶ Joung și colab., Histopathology 69(1):45-53, 2016.

¹⁷ Publicația de cerere de brevet PCT nr. WO 2016/141169.

¹⁸ Klugbauer și colab., Cancer Res., 60(24):7028-32, 2000.

¹⁹ Bastien și colab., Journal of Molecular Diagnostics, 18(6):1027, Număr rezumat: S120, 2016 Annual

Partener de fuziune	Exemple de cancere asociate cu RET
	Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.
	²⁰ Rosenzweig și colab., <i>Pediatr Blood Cancer</i> , doi:10.1002/pbc.26377, 2016.
	²¹ Su și colab., <i>PLoS One</i> , 11(11): e0165596, 2016.
	²² Brevetul S.U.A. nr. 9.487.491.
	²³ Fugazzola și colab., <i>Oncogene</i> , 13(5):1093-7, 1996.
	²⁴ Velcheti și colab., <i>J Thorac Oncol.</i> , 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.
	²⁵ Iyama și colab., <i>Thyroid</i> , doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017.
	²⁶ Demeure și colab., <i>Lume J Surg.</i> 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.
	²⁷ Sabari și colab., <i>Oncoscience</i> , Advance Publications, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345. pdf, 2017.
	²⁸ Publicația de cerere de brevet S.U.A. nr. 2017/0014413.
	²⁹ Lu și colab., <i>Oncotarget</i> , doi: 10.18632/oncotarget.17412, [Epub ahead of print], 2017.
	³⁰ Hirshfield și colab., <i>Cancer Research</i> , (Februarie 2017) Vol. 77, nr. 4, Supp. 1. Număr rezumat: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.
	³¹ Morgensztern și colab., <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , (Ianuarie 2017) Vol. 12, nr. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Număr rezumat: P1.07-035, Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016.
	³² Dogan și colab., <i>Laboratory Investigation</i> , (Februarie 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Număr rezumat: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.
	³³ Dogan și colab., <i>MODERN PATHOLOGY</i> , Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.
	³⁴ Publicația de cerere de brevet PCT nr. WO 2017/146116.
	³⁵ Publicația de cerere de brevet PCT nr. WO 2017/122815.
	³⁶ Reeser și colab., <i>J. Mol. Diagn.</i> , 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.
	³⁷ Lu și colab., <i>Oncotarget</i> , 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.
	³⁸ Ibrahimasic și colab., <i>Clin. Cancer Res.</i> , doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.
	³⁹ Kloosterman și colab., <i>Cancer Res.</i> , 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include una sau mai multe deleții (de exemplu, deleția unui aminoacid la poziția 4), inserții, sau mutații punctuale într-o kinază RET. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include o deleție dintr-unul sau mai multe resturi de la kinaza RET, conducând la activitatea constitutivă a domeniului kinazic RET.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include cel puțin o mutație punctuală într-o genă RET care conduce la producția unei kinaze RET care are una sau mai multe substituții de aminoacizi, inserții, sau deleții în comparație cu kinaza RET de tip sălbatic (vezi, de exemplu, mutațiile punctuale listate în Tabelul 2).

Tabelul 2. Activarea mutațiilor/inserțiilor/delețiilor punctuale de protein kinază RET

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 2 de aminoacid
Poziția 3 de aminoacid
Poziția 4 de aminoacid
Poziția 5 de aminoacid
Poziția 6 de aminoacid
Poziția 7 de aminoacid
Poziția 8 de aminoacid
Poziția 11 de aminoacid
Poziția 12 de aminoacid
Poziția 13 de aminoacid
Poziția 20 de aminoacid

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 32 de aminoacid (de exemplu, S32L)
Poziția 34 de aminoacid (de exemplu, D34S)
Poziția 40 de aminoacid (de exemplu, L40P)
Poziția 56 de aminoacid (de exemplu, L56M) ³⁰
Poziția 64 de aminoacid (de exemplu, P64L)
Poziția 67 de aminoacid (de exemplu, R67H)
Aminoacid poziție 114 (de exemplu, R114H)
Poziția 136 de aminoacid (de exemplu, acid glutamic pentru codonul de stop)
Poziția 145 de aminoacid (de exemplu, V145G)
Poziția 180 de aminoacid (de exemplu, arginină pentru codonul de stop)
Poziția 200 de aminoacid
Poziția 292 de aminoacid (de exemplu, V292M)
Poziția 294 de aminoacid
Poziția 321 de aminoacid (de exemplu, G321R)
Poziția 330 de aminoacid (de exemplu, R330Q)
Poziția 338 de aminoacid (de exemplu, T338I)
Poziția 360 de aminoacid (de exemplu, R360W)
Poziția 373 de aminoacid (de exemplu, alanină cu deplasarea cadrului)
Poziția 393 de aminoacid (de exemplu, F393L)
Poziția 423 de aminoacid (de exemplu, G423R) ²⁷
Poziția 432 de aminoacid 432
Poziția 446 de aminoacid (de exemplu, G446R) ²⁸
Δ resturi de aminoacid 505-506 (deleția liniei germinative în cadru de 6 perechi de bază în exonul 7) ³
Poziția 510 de aminoacid (de exemplu, A510V)
Poziția 511 de aminoacid (de exemplu, E511K)
Poziția 513 de aminoacid (de exemplu, G513D) ^{7*}
Poziția 515 de aminoacid (de exemplu, C515S, C515W ⁴)
Poziția 525 de aminoacid (de exemplu, R525W) ^{7*}
Poziția 531 de aminoacid (de exemplu, C531R, sau duplicarea a 9 perechi de bază ²)
Poziția 532 de aminoacid (de exemplu, duplicare) ²
Poziția 533 de aminoacid (de exemplu, G533C, G533S)
Poziția 550 de aminoacid (de exemplu, G550E)
Poziția 591 de aminoacid (de exemplu, V591I)
Poziția 593 de aminoacid (de exemplu, G593E)
Poziția 595 de aminoacid (de exemplu, E595D și E595A) ¹⁸
Poziția 600 de aminoacid (de exemplu, R600Q)
Poziția 602 de aminoacid (de exemplu, I602V) ⁶
Poziția 603 de aminoacid (de exemplu, K603Q, K603E ²)
Poziția 606 de aminoacid (de exemplu, Y606C)
Poziția 609 de aminoacid (de exemplu, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C690C ³²)
Poziția 611 de aminoacid (de exemplu, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 616 de aminoacid (de exemplu, E616Q) ²³
Poziția 618 de aminoacid (de exemplu, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Poziția 619 de aminoacid (de exemplu, F619F)
Poziția 620 de aminoacid (de exemplu, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Poziția 623 de aminoacid (de exemplu, E623K)
Poziția 624 de aminoacid (de exemplu, D624N)
Poziția 630 de aminoacid (de exemplu, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Poziția 631 de aminoacid (de exemplu, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Poziția 632 de aminoacid (de exemplu, E632K, E632G ^{5, 11})
Δ resturi de aminoacid 632-633 (deleție a liniei germinative cu 6 perechi de bază în exonul 11) ⁹
Poziția 633 de aminoacid (de exemplu, duplicare cu 9 perechi de bază ²)
Poziția 634 de aminoacid (de exemplu, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, sau C634T, sau o introducere ELCR ² , sau o duplicare cu 12 perechi de bază ²) (de exemplu, determinând MTC)
Poziția 635 de aminoacid (de exemplu, R635G)
Poziția 636 de aminoacid (de exemplu, T636P ² , T636M ⁴)
Poziția 640 de aminoacid 640 (de exemplu, A640G)
Poziția 641 de aminoacid (de exemplu, A641S, A641T ⁸)
Poziția 648 de aminoacid (de exemplu, V648I)
Poziția 649 de aminoacid (de exemplu, S649L) ²⁸
Poziția 664 de aminoacid (de exemplu, A664D)
Poziția 665 de aminoacid (de exemplu, H665Q)
Poziția 666 de aminoacid (de exemplu, K666E, K666M, K666N, K666R)
Poziția 675 de aminoacid (T675T, modificare tăcută de nucleotidă) ¹⁸
Poziția 686 de aminoacid (de exemplu, S686N)
Poziția 689 de aminoacid (de exemplu, S689T) ¹⁸
Poziția 691 de aminoacid (de exemplu, G691S)
Poziția 694 de aminoacid (de exemplu, R694Q)
Poziția 700 de aminoacid (de exemplu, M700L)
Poziția 706 de aminoacid (de exemplu, V706M, V706A)
Variantă de îmbinare a poziției 713 de aminoacid (de exemplu, E713K) ⁶
Poziția 732 de aminoacid (de exemplu, E732K) ²⁰
Poziția 736 de aminoacid (de exemplu, G736R) ⁶
Poziția 748 de aminoacid (de exemplu, G748C)
Poziția 750 de aminoacid (de exemplu, A750P)
Poziția 765 de aminoacid (de exemplu, S765P)
Poziția 766 de aminoacid (de exemplu, P766S, P766M ⁶)
Poziția 768 de aminoacid (de exemplu, E768Q, E768D)
Poziția 769 de aminoacid (de exemplu, L769L)
Poziția 770 de aminoacid (de exemplu, R770Q)
Poziția 771 de aminoacid (de exemplu, D771N)

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 777 de aminoacid (de exemplu, N777S)
Poziția 778 de aminoacid (de exemplu, V778I)
Poziția 781 de aminoacid (de exemplu, Q781R)
Poziția 788 de aminoacid (de exemplu, I788I ³²)
Poziția 790 de aminoacid (de exemplu, L790F)
Poziția 791 de aminoacid (de exemplu, Y791F, Y791N ²⁴)
Poziția 802 de aminoacid
Poziția 804 de aminoacid (de exemplu, V804L ^{15, 16} , V804M ^{15, 16} , V804E ¹²) (de exemplu, determinând MTC)
Poziția 805 de aminoacid (de exemplu, E805K)
Poziția 804/805 de aminoacid (de exemplu, V804M/E805K) ¹⁷
Poziția 806 de aminoacid (de exemplu, Y806F, Y806S ¹² , Y806G, Y806C ^{2, 12, 14} , Y806E ¹⁴ , Y806H ¹² , Y806N ¹² , Y806Y ³²)
Poziția 810 de aminoacid (de exemplu, G810R ¹² , G810S ¹² , G810A ¹³)
Poziția 818 de aminoacid (de exemplu, E818K)
Poziția 819 de aminoacid (de exemplu, S819I)
Poziția 823 de aminoacid (de exemplu, G823E)
Poziția 826 de aminoacid (de exemplu, Y826M, Y826S) ¹⁰
Poziția 833 de aminoacid (de exemplu, R833C)
Poziția 836 de aminoacid (de exemplu, S836S) ¹⁹
Poziția 841 de aminoacid (de exemplu, P841L, P841P)
Poziția 843 de aminoacid (de exemplu, E843D)
Poziția 844 de aminoacid (de exemplu, R844W, R844Q, R844L)
Poziția 848 de aminoacid (de exemplu, M848T)
Poziția 852 de aminoacid (de exemplu, I852M)
Poziția 865 de aminoacid (de exemplu, L865V) ¹²
Poziția 870 de aminoacid (de exemplu, L870F) ¹²
Poziția 874 de aminoacid (de exemplu, R873W)
Poziția 876 de aminoacid (de exemplu, A876V)
Poziția 881 de aminoacid (de exemplu, L881V)
Poziția 882 de aminoacid
Poziția 883 de aminoacid (de exemplu, A883F, A883S, A883T)
Poziția 884 de aminoacid (de exemplu, E884K)
Poziția 886 de aminoacid (de exemplu, R886W)
Poziția 891 de aminoacid (de exemplu, S891A, S891S ³²)
Poziția 897 de aminoacid (de exemplu, R897Q)
Poziția 898 de aminoacid (de exemplu, D898V)
Poziția 900 de aminoacid (de exemplu, Y900F) ²²
Poziția 901 de aminoacid (de exemplu, E901K)
Poziția 904 de aminoacid (de exemplu, S904F, S904S, S904C ²)
Poziția 905 de aminoacid (de exemplu, Y905F) ²²

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 907 de aminoacid (de exemplu, K907E, K907M)
Poziția 908 de aminoacid (de exemplu, R908K)
Poziția 911 de aminoacid (de exemplu, G911D)
Poziția 912 de aminoacid (de exemplu, R912P, R912Q)
Poziția 918 de aminoacid (de exemplu, M918T ² , M918V, M918L ⁶) (de exemplu, determinând MTC)
Poziția 919 de aminoacid (de exemplu, A919V)
Poziția 921 de aminoacid (de exemplu, E921K)
Poziția 922 de aminoacid (de exemplu, S922P, S922Y)
Poziția 930 de aminoacid (de exemplu, T930M)
Poziția 961 de aminoacid (de exemplu, F961L)
Poziția 972 de aminoacid (de exemplu, R972G)
Poziția 981 de aminoacid (de exemplu, Y981F) ²²
Poziția 982 de aminoacid (de exemplu, R982C)
Poziția 1009 de aminoacid (de exemplu, M1009V)
Poziția 1015 de aminoacid (de exemplu, Y1015F) ²²
Poziția 1017 de aminoacid (de exemplu, D1017N)
Poziția 1041 de aminoacid (de exemplu, V1041G)
Poziția 1064 de aminoacid (de exemplu, M1064T)
Poziția 1096 de aminoacid (de exemplu, Y1096F) ²¹
RET+3 ¹
(deleție în cadru în exonii 6 și 11) ²⁵
(deleție în cadru 3bp în exonul 15) ²⁶
Poziție nucleotidă 2136+2 (de exemplu, 2136+2T>G) ²⁹
(del632-636 ins6) ³¹
Pozițiile 791 și 852 de aminoacid (de exemplu, Y791F + I852M) ³¹
Pozițiile 634 și 852 de aminoacid (de exemplu, C634R + I852M) ³¹
¹ Publicația de cerere de brevet S.U.A. nr. 2014/0272951.
² Krampitz și colab., Cancer 120:1920-1931, 2014.
³ Latteyer, și colab., J. Clin. Endocrinol. Metab. 101(3):1016-22, 2016.
⁴ Silva, și colab. Endocrine 49,2:366-372, 2015.
⁵ Scollo, și colab., Endocr. J. 63(1):87-91, 2016.
⁶ Jovanovic, și colab., Prilozi 36(1):93-107, 2015.
⁷ Qi, și colab., Oncotarget. 6(32):33993-4003, 2015. *R525W și G513D appear to act in combination with S891A to enhance oncogenic activity.
⁸ Kim, și colab. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11,2, 189-194, 2015.
⁹ Cecchirini, și colab. Oncogenă, 14, 2609-2612, 1997.
¹⁰ Karrasch, și colab. Eur. Tiroidă J., 5(1):73-7, 2016.
¹¹ Scollo și colab., Endocr. J. 63:87-91, 2016.
¹² Publicația de cerere de brevet PCT nr. WO 2016/127074.
¹³ Huang și colab., Mol. Cancer Ther., 5 august 2016. pii: molcanther,0258,2016. [Epub înainte de tipărire].
¹⁴ Carlomagno, și colab., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009.
¹⁵ Yoon și colab., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.
¹⁶ Brevetul S.U.A. nr. 8.629.135.
¹⁷ Cranston, și colab., Cancer Res. 66(20): 10179-87, 2006.
¹⁸ Kheiroddin și colab., Clin. Lab. 62(5):871-6, 2016.
¹⁹ Ceolin și colab., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10,1371/journal.pone,0147840, 2016.

Exemple de mutații punctuale RET

- ²⁰ Nadezda și colab., Vară Undergraduate Cercetare Programe (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
- ²¹ Liu și colab., J. Biol. Chem., 271(10): 5309-12, 1995.
- ²² Kato și colab., Cancer Res., 62: 2414-22, 2002.
- ²³ Grey și colab., Endocrine Patologie, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.
- ²⁴ De Almeida și colab., Endocrine Reviews, 2016, Vol. 37, nr. 2, Supp. Supplement 1. Număr rezumat: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.
- ²⁵ Vanden și colab., Annals of Oncology, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Număr rezumat: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.
- ²⁶ Romei și colab., European Thyroid Journal (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pag. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.
- ²⁷ Lee și colab., Oncotarget, 8(4): 6579-6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.
- ²⁸ Zhang și colab., Laborator Investigație, (Februarie 2017) Vol. 97, Supp. 1, pag. 209A. Număr rezumat: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.
- ²⁹ Borecka și colab., European Journal of Cancer, (Iulie 2016) Vol. 61, nr. 1, pag. S26, Număr rezumat: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom.
- ³⁰ Corsello și colab., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, nr. 3, Suppl. S, pag. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, SUA, Iunie 21-24, 2014.
- ³¹ Gazizova și colab., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, nr. 3, Suppl. S, pag. SAT-0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, SUA, Iunie 21-24, 2014.
- ³² Sromek și colab., *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include cel puțin o mutație punctuală într-o genă RET care conduce la producția unei kinaze RET care are una sau mai multe substituții de aminoacizi, inserții, sau deleții în comparație cu kinaza RET de tip sălbatic (vezi, de exemplu, mutațiile punctuale listate în Tabelul 2a).

Exemple de activare a mutațiilor/inserțiilor/delețiilor punctuale de protein kinază RET**Exemple de mutații punctuale RET**

Poziția 20 de aminoacid

Poziția 32 de aminoacid (de exemplu, S32L)

Poziția 34 de aminoacid (de exemplu, D34S)

Poziția 40 de aminoacid (de exemplu, L40P)

Poziția 64 de aminoacid (de exemplu, P64L)

Poziția 67 de aminoacid (de exemplu, R67H)

Poziția 114 de aminoacid (de exemplu, R114H)

Poziția 145 de aminoacid (de exemplu, V145G)

Poziția 200 de aminoacid

Poziția 292 de aminoacid (de exemplu, V292M)

Poziția 294 de aminoacid

Poziția 321 de aminoacid (de exemplu, G321R)

Poziția 330 de aminoacid (de exemplu, R330Q)

Poziția 338 de aminoacid (de exemplu, T338I)

Poziția 360 de aminoacid (de exemplu, R360W)

Poziția 393 de aminoacid (de exemplu, F393L)

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 432 de aminoacid
Δ resturi de aminoacid 505-506 (deleție a liniei germinative cu 6 perechi de bază în exonul 7)
Poziția 510 de aminoacid (de exemplu, A510V)
Poziția 511 de aminoacid (de exemplu, E511K)
Poziția 513 de aminoacid (de exemplu, G513D)
Poziția 515 de aminoacid (de exemplu, C515S, C515W ⁺)
Poziția 525 de aminoacid (de exemplu, R525W)
Poziția 531 de aminoacid (de exemplu, C531R, sau duplicare de 9 perechi de bază)
Poziția 532 de aminoacid (de exemplu, duplicare)
Poziția 533 de aminoacid (de exemplu, G533C, G533S)
Poziția 550 de aminoacid (de exemplu, G550E)
Poziția 591 de aminoacid (de exemplu, V591I)
Poziția 593 de aminoacid (de exemplu, G593E)
Poziția 595 de aminoacid (de exemplu, E595D și E595A)
Poziția 600 de aminoacid (de exemplu, R600Q)
Poziția 602 de aminoacid (de exemplu, I602V)
Poziția 603 de aminoacid (de exemplu, K603Q, K603E)
Poziția 606 de aminoacid (de exemplu, Y606C)
Poziția 609 de aminoacid (de exemplu, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Poziția 611 de aminoacid (de exemplu, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Poziția 616 de aminoacid (de exemplu, E616Q)
Poziția 618 de aminoacid (de exemplu, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Poziția 620 de aminoacid (de exemplu, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Poziția 623 de aminoacid (de exemplu, E623K)
Poziția 624 de aminoacid (de exemplu, D624N)
Poziția 630 de aminoacid (de exemplu, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Poziția 631 de aminoacid (de exemplu, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Poziția 632 de aminoacid (de exemplu, E632K, E632G)
Δ resturi de aminoacid 632-633 (deleție a liniei germinative în cadru cu 6 perechi de bază în exonul 11)
Poziția 633 de aminoacid (de exemplu, duplicare cu 9 perechi de bază)
Poziția 634 de aminoacid (de exemplu, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, sau C634T, sau o introducere ELCR, sau o duplicare cu 12 perechi de bază) (de exemplu, determinând MTC)
Poziția 635 de aminoacid (de exemplu, R635G)
Poziția 636 de aminoacid (de exemplu, T636P, T636M)
Poziția 640 de aminoacid (de exemplu, A640G)
Poziția 641 de aminoacid (de exemplu, A641S, A641T)
Poziția 648 de aminoacid (de exemplu, V648I)
Poziția 649 de aminoacid (de exemplu, S649L)
Poziția 664 de aminoacid (de exemplu, A664D)
Poziția 665 de aminoacid (de exemplu, H665Q)

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 666 de aminoacid (de exemplu, K666E, K666M, K666N, K666R)
Poziția 686 de aminoacid (de exemplu, S686N)
Poziția 689 de aminoacid (de exemplu, S689T)
Poziția 691 de aminoacid (de exemplu, G691S)
Poziția 694 de aminoacid (de exemplu, R694Q)
Poziția 700 de aminoacid (de exemplu, M700L)
Poziția 706 de aminoacid (de exemplu, V706M, V706A)
Varianța de îmbinare a poziției 713 de aminoacid (de exemplu, E713K)
Poziția 732 de aminoacid (de exemplu, E732K)
Poziția 736 de aminoacid (de exemplu, G736R)
Poziția 748 de aminoacid (de exemplu, G748C)
Poziția 750 de aminoacid (de exemplu, A750P)
Poziția 765 de aminoacid (de exemplu, S765P)
Poziția 766 de aminoacid (de exemplu, P766S, P766M)
Poziția 768 de aminoacid (de exemplu, E768Q, E768D)
Poziția 769 de aminoacid (de exemplu, L769L)
Poziția 770 de aminoacid (de exemplu, R770Q)
Poziția 771 de aminoacid (de exemplu, D771N)
Poziția 777 de aminoacid (de exemplu, N777S)
Poziția 778 de aminoacid (de exemplu, V778I)
Poziția 781 de aminoacid (de exemplu, Q781R)
Poziția 790 de aminoacid (de exemplu, L790F)
Poziția 791 de aminoacid (de exemplu, Y791F, Y791N)
Poziția 802 de aminoacid
Poziția 804 de aminoacid (de exemplu, V804L, V804M, V804E) (de exemplu, determinând MTC)
Poziția 805 de aminoacid (de exemplu, E805K)
Poziția 804/805 de aminoacid (de exemplu, V804M/E805K)
Poziția 806 de aminoacid (de exemplu, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Poziția 810 de aminoacid (de exemplu, G810R, G810S, G810A)
Poziția 818 de aminoacid (de exemplu, E818K)
Poziția 819 de aminoacid (de exemplu, S819I)
Poziția 823 de aminoacid (de exemplu, G823E)
Poziția 826 de aminoacid (de exemplu, Y826M, Y826S)
Poziția 833 de aminoacid (de exemplu, R833C)
Poziția 836 de aminoacid (de exemplu, S836S)
Poziția 841 de aminoacid (de exemplu, P841L, P841P)
Poziția 843 de aminoacid (de exemplu, E843D)
Poziția 844 de aminoacid (de exemplu, R844W, R844Q, R844L)
Poziția 848 de aminoacid (de exemplu, M848T)
Poziția 852 de aminoacid (de exemplu, I852M)
Poziția 865 de aminoacid (de exemplu, L865V)

Exemple de mutații punctuale RET
Poziția 870 de aminoacid (de exemplu, L870F)
Poziția 873 de aminoacid (de exemplu, R873W)
Poziția 876 de aminoacid (de exemplu, A876V)
Poziția 881 de aminoacid (de exemplu, L881V)
Poziția 882 de aminoacid
Poziția 883 de aminoacid (de exemplu, A883F, A883S, A883T)
Poziția 884 de aminoacid (de exemplu, E884K)
Poziția 886 de aminoacid (de exemplu, R886W)
Poziția 891 de aminoacid (de exemplu, S891A)
Poziția 897 de aminoacid (de exemplu, R897Q)
Poziția 898 de aminoacid (de exemplu, D898V)
Poziția 900 de aminoacid (de exemplu, Y900F)
Poziția 901 de aminoacid (de exemplu, E901K)
Poziția 904 de aminoacid (de exemplu, S904F, S904S, S904C)
Poziția 907 de aminoacid (de exemplu, K907E, K907M)
Poziția 908 de aminoacid (de exemplu, R908K)
Poziția 911 de aminoacid (de exemplu, G911D)
Poziția 912 de aminoacid (de exemplu, R912P, R912Q)
Poziția 918 de aminoacid (de exemplu, M918T, M918V, M918L) (de exemplu, determinând MTC)
Poziția 919 de aminoacid (de exemplu, A919V)
Poziția 921 de aminoacid (de exemplu, E921K)
Poziția 922 de aminoacid (de exemplu, S922P, S922Y)
Poziția 930 de aminoacid (de exemplu, T930M)
Poziția 961 de aminoacid (de exemplu, F961L)
Poziția 972 de aminoacid (de exemplu, R972G)
Poziția 982 de aminoacid (de exemplu, R982C)
Poziția 1009 de aminoacid (de exemplu, M1009V)
Poziția 1005 de aminoacid (de exemplu, Y1015F)
Poziția 1017 de aminoacid (de exemplu, D1017N)
Poziția 1041 de aminoacid (de exemplu, V1041G)
Poziția 1064 de aminoacid (de exemplu, M1064T)
Poziția 1096 de aminoacid (de exemplu, Y1096F)
RET+3
(deleție în cadru în exonii 6 și 11)
(deleție în cadru 3bp în exonul 15)

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include o variație de îmbinare într-un ARNm RET care conduce la o proteină exprimată care este o variantă îmbinată alternativ de RET având cel puțin un reziduu șters (în comparație cu kinaza RET de tip sălbatic) conducând la o activitate constitutivă a unui domeniu kinazic RET.

Un „inhibitor de kinază RET” cum s-a definit aici include orice compus care prezintă activitate de inhibare RET. În unele realizări, un inhibitor de kinază RET este selectiv pentru o kinază RET.

Exemplele de inhibitori ai kinazei RET pot prezenta activitate de inhibare (IC_{50}) împotriva unei kinaze RET de mai puțin de aproximativ 1000 nM, mai puțin de aproximativ 500 nM, mai puțin de aproximativ 200 nM, mai puțin de aproximativ 100 nM, mai puțin de aproximativ 50 nM, mai puțin de aproximativ 25 nM, mai puțin de aproximativ 10 nM, sau mai puțin de aproximativ 1 nM după cum s-a măsurat într-un test cum s-a descris aici. În unele realizări, un inhibitor de kinază RET poate prezenta activitate de inhibare (IC_{50}) împotriva unei kinaze RET de mai puțin de aproximativ 25 nM, mai puțin de aproximativ 10 nM, mai puțin de aproximativ 5 nM, sau mai puțin de aproximativ 1 nM după cum s-a măsurat într-un test cum s-a prevăzut aici.

Așa cum s-a utilizat în acest document, un „prim inhibitor de kinază RET” sau „prim inhibitor RET” este un inhibitor de kinază RET cum s-a definit aici, dar care nu include un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia cum s-a definit aici. Așa cum s-a utilizat în acest document, un „al doilea inhibitor de kinază RET” sau un „al doilea inhibitor RET” este un inhibitor de kinază RET cum s-a definit aici, dar care nu include un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia cum s-a definit aici. Când ambii un prim și un al doilea inhibitor RET sunt prezenți într-o metodă furnizată aici, primul și al doilea inhibitor de kinază RET sunt diferiți.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include cel puțin o mutație punctuală într-o genă RET care conduce la producția unei kinaze RET care are una sau mai multe substituții de aminoacizi sau inserții sau deleții într-o genă RET care conduce la producția unei kinaze RET care are unul sau mai mulți aminoacizi inserați sau îndepărtați, în comparație cu kinaza RET de tip sălbatic. În unele cazuri, kinaza RET rezultată este mai rezistentă la inhibarea activității sale fosfotransferază de către unul sau mai mulți primi inhibitori de kinază RET, în comparație cu o kinază RET de tip sălbatic sau o kinază RET care nu include aceeași mutație. Astfel de mutații, opțional, nu scad sensibilitatea celulei canceroase sau tumorii având kinază RET la tratamentul cu un compus cu Formula I sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau cu un solvat al acestuia (de exemplu, în comparație cu o celulă canceroasă sau o tumoră care nu include o anumită mutație rezistentă la inhibitorul RET). În astfel de realizări, o mutație rezistentă la inhibitorul RET poate conduce la o kinază RET care are una sau mai multe dintre un V_{max} crescut, o K_m scăzută pentru ATP, și o K_D crescută pentru un prim inhibitor de kinază RET, în prezența unui prim inhibitor de kinază RET, în comparație cu o kinază RET de tip sălbatic sau o kinază RET care nu are aceeași mutație în prezența aceluiasi prim inhibitor de kinază RET.

În alte realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, include cel puțin o mutație punctuală într-o genă RET care conduce la producția unei kinaze RET care are una sau mai multe substituții de aminoacizi în comparație cu kinaza RET de tip sălbatic, și care are rezistență crescută la un compus cu Formula I sau la o sare acceptabilă farmaceutic sau la un solvat al acestuia, în comparație cu o kinază RET de tip sălbatic sau o kinază RET care nu include aceeași mutație. În astfel de realizări, o mutație rezistentă la inhibitorul RET poate conduce la o kinază RET care are una sau mai multe dintre un V_{max} crescut, o K_m scăzută, și o K_D scăzută în prezența unui compus cu Formula I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia, în comparație cu o kinază RET de tip sălbatic sau o kinază RET care nu are aceeași mutație în prezența aceluiasi compus cu Formula I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia.

Exemplele de mutații rezistente la inhibitorul RET pot include, de exemplu, mutații punctuale, inserții, sau deleții în și lângă situs-ul de legare ATP în structura terțiară a kinazei RET, incluzând reziduul de apărare, reziduurile buclei P, reziduurile în, sau lângă motivul DFG, și reziduuri de aminoacizi din fața solventului cu fantă ATP. Exemple suplimentare de aceste tipuri de mutații includ modificări în reziduuri care pot afecta activitatea enzimei și/sau legarea medicamentului incluzând reziduuri în bucla de activare, reziduuri lângă sau care interacționează cu bucla de activare, reziduuri care contribuie la conformațiile active sau inactive ale enzimei, modificări incluzând mutații, deleții, și inserții în bucla care se desfășoară pe C-helix și în C-helix. Reziduurile specifice sau regiunile reziduale care pot fi modificate (și sunt mutații rezistente la inhibitorul RET) le include pe cele listate în Tabelul 3 pe baza secvenței de proteină RET de tip sălbatic umană (de exemplu, SEQ ID NO: 1). Exemple suplimentare de poziții de mutații rezistente la inhibitorul RET sunt prezentate în Tabelul 4. Modificările la aceste reziduuri pot include o singură sau multiple modificări de aminoacizi, inserții în, sau pe flancurile secvențelor, și deleții în, sau pe flancurile secvențelor.

Exemplu de secvență proteină RET umană matură (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ
 HLYGTYRTRL HENNNWICQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP
 GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE
 GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVFPV TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS
 AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
 VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSQ FQGPAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRARRFA
 QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLISSGANCS TLGVVTS AED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LIHYMVVATDQ
 QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
 STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGS I VGGHEPGEPR GIKAGYGTGN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC
 DELCRTVIAA AVLFSEFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYS S GARRPSLDSM
 ENQVSVD AFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPS E L R
 DLLSEFNVLK QVNHIPIV I KL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDIH
 PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRD VY EEDSYVKRSQ
 GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDCNSEEM
 YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYDLAA STPSDSL IYD DGLSEETPL VDCNNAPLPR
 ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

În unele realizări, compușii cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutic sunt utile în tratarea
 pacienților care dezvoltă cancere cu mutații rezistente la inhibitorul RET (de exemplu, care conduc la o
 rezistență crescută la un prim inhibitor RET, de exemplu, o substituție la poziția de aminoacid 804, de
 exemplu, V804M, V804L, sau V804E, și/sau una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET
 listate în Tabelele 3 și 4) fie prin dozarea în combinație, sau fie ca terapie de urmărire la tratamentele cu
 medicamente existente (de exemplu, alți inhibitori ai kinazei RET; de exemplu, primul și/sau al doilea
 inhibitor al kinazei RET). Sunt descrise aici exemple de primul și al doilea inhibitor al kinazei RET. În
 unele realizări, un prim sau al doilea inhibitor al kinazei RET poate fi selectat din grupul constând din
 cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib,
 BLU667, și BLU6864.

În unele realizări, compușii cu Formula I sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia sunt
 utile pentru tratarea unui cancer care a fost identificat ca având una sau mai multe mutații rezistente la
 inhibitorul RET (care conduc la o rezistență crescută la un prim sau al doilea inhibitor RET, de exemplu,
 o substituție la poziția de aminoacid 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E). Exemple de mutații
 rezistente la inhibitorul RET sunt listate în Tabelele 3 și 4.

Tabelul 3. Mutații rezistente la inhibitorul RET

Exemple de mutații rezistente RET	
Poziția de aminoacid 732 (de exemplu, E732K) ⁷	
Poziția de aminoacid 788 (de exemplu, I788N) ⁸	
Poziția de aminoacid 804 (de exemplu, V804M ^{1,2} , V804L ^{1,2} , V804E ⁶)	
Poziția de aminoacid 804/805 (de exemplu, V804M/E805K) ³	
Poziția de aminoacid 806 (de exemplu, Y806C ^{4,6} , Y806E ⁴ , Y806S ⁶ , Y806H ⁶ , Y806N ⁶)	
Poziția de aminoacid 810 (de exemplu, G810A ⁵ , G810R ⁶ , G810S ⁶)	
Poziția de aminoacid 865 (de exemplu, L865V ⁶)	
Poziția de aminoacid 870 (de exemplu, L870F ⁶)	
¹ Yoon și colab., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016. ² Brevetul S.U.A. nr. 8.629.135. ³ Cranston, și colab., Cancer Res. 66(20): 10179-87, 2006. ⁴ Carlomagno, și colab., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009. ⁵ Huang și colab., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258,2016. [Epub înainte de tipărire]. ⁶ Publicația de cerere de brevet PCT nr. WO 2016/127074. ⁷ Nadezda și colab., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. ⁸ Plenker și colab., Sci. Transl. Med., 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.	

Tabelul 4. Exemple suplimentare de poziții de aminoacid ale mutațiilor rezistente la inhibitorul RET

Poziție și aminoacid RET	Exemplu de mutație	Motiv de rezistență mecanică
L730	P	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
G731	V	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
E732	K	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
G733	V	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
E734	K	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
L760	M	Efect conformațional activ
K761	E	Efect conformațional activ
E762	K	Efect conformațional activ
N763	D	Efect conformațional activ
A764	V	Efect conformațional activ
S765	N	Efect conformațional activ
P766	A	Efect conformațional activ
S767	C	Efect conformațional activ
E768	K	Efect conformațional activ
L779	M	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
I788	M	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
M868	R	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
K869	E	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
L870	Q	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
V871	M	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
H872	R	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
R873	P	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
D874	Y	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
L881	R	Obstacol steric și/sau efect conformațional activ
L895	M	Efect conformațional activ
S896	N	Efect conformațional activ
R897	C	Efect conformațional activ
D898	Y	Efect conformațional activ
V899	G	Efect conformațional activ
Y900	D	Efect conformațional activ
E901	K	Efect conformațional activ
E902	K	Efect conformațional activ
D903	Y	Efect conformațional activ
S904	C	Efect conformațional activ
Y905	D	Efect conformațional activ
V906	M	Efect conformațional activ
K907	E	Efect conformațional activ
R908	P	Efect conformațional activ
S909	C	Efect conformațional activ
Q910	R	Efect conformațional activ

Poziție și aminoacid RET	Exemplu de mutație	Motiv de rezistență mecanică
G911	C	Efect conformațional activ
R912	P	Efect conformațional activ

Rolul oncogenic al RET a fost descris mai întâi în carcinomul tiroidian papilar (PTC) (Grieco și colab., Cell, 1990, 60, 557-63), care apare din celulele tiroidiene foliculare și este cea mai comună malignitate de tiroidă. Aproximativ 20-30% din PTC care găzduiesc rearanjamente cromozomiale somatice (translocatii sau inversiuni) care leagă promotorul și porțiunile 5' exprimate constitutiv, genele neînrudite cu domeniul tirozin kinazic RET (Greco și colab., Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54), ghidând prin urmare expresia sa ectopică în celulele tiroidei. Până în prezent, a fost identificată o varietate de parteneri de fuziune, toți furnizând un domeniu de interacțiune proteină/proteină care induce o dimerizare RET independentă de ligand și activitate constitutivă a kinazei (vezi, de exemplu, Tabelul 1). Rolul rearanjamentelor RET-PTC în patogeneza PTC a fost confirmat la șoarecii transgenici (Santoro și colab., Oncogene, 1996, 12, 1821-6). Recent, o inversiune pericentrică de 10,6 Mb în cromozomul 10, unde se mapează gena RET, a fost identificată în aproximativ 2% din pacienții cu adenocarcinom pulmonar, generând diferite variante ale genei himerice KIF5B-RET (Ju și colab., Genom Res., 2012, 22, 436-45; Kohno și colab., 2012, Nature Med., 18, 375-7; Takeuchi și colab., Nature Med., 2012, 18, 378-81; Lipson și colab., 2012, Nature Med., 18, 382-4). Transcripurile de fuziune sunt puternic exprimate și toate proteinele himerice rezultate conțin porțiunea N-terminală a regiunii spiralate a KIF5B, care mediază homodimerizarea, și întregul domeniu kinazic RET. Nici unul din pacienții pozitivi RET nu găzduiește alte alterări oncogenice cunoscute (cum ar fi EGFR sau mutația K-Ras, translocarea ALK), ceea ce susține posibilitatea că fuziunea KIF5B-RET ar putea fi o mutație ghidantă a adenocarcinomului pulmonar. Potențialul oncogenic al KIF5B-RET a fost confirmat prin transfectarea genei de fuziune în liniile celulare cultivate: în mod similar cu ce s-a observat cu proteinele de fuziune RET-PTC, KIF5B-RET este fosforilată constitutiv și induce transformarea NIH-3T3 și creșterea independentă de IL-3 a celulelor BA-F3. Totuși, alte proteine de fuziune RET au fost identificate la pacienții cu adenocarcinom pulmonar, proteina de fuziune CCDC6-RET, care s-a descoperit că joacă un rol cheie în proliferarea liniei celulare de adenocarcinom pulmonar uman LC-2/ad (Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(12):1872-1876). S-a arătat că inhibitorii RET sunt utili în tratarea cancerului pulmonar care implică rearanjamente RET (Drilon, A.E. și colab. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Proteinele de fuziune RET au fost identificate de asemenea la pacienții care au cancer colorectal (Song Eun-Kee, și colab. International Journal of Cancer, 2015, 136: 1967-1975).

În afară de aceste rearanjamente ale secvenței RET, câștigul mutațiilor punctuale funcționale ale proto-oncogenei RET conduce de asemenea la evenimente oncogenice, așa cum se arată în carcinomul tiroidian medular (MTC), care apare de la celulele care produc calcitonină parafoliculară (de Groot, și colab., Endocrine Rev., 2006, 27, 535-60; Wells și Santoro, Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7119-7122). În jur de 25% din MTC sunt asociate cu neoplazia endocrină multiplă de tip 2 (MEN2), un grup de sindroame canceroase moștenite care afectează organele neuroendocrine, cauzate de mutațiile punctuale activatoare ale liniei germinative ale RET. În subtipurile MEN2 (MEN2A, MEN2B și MTC/FMTC familial) mutațiile genei RET au o puternică corelație fenotip-genotip definind diferite agresivități MTC și manifestări clinice ale bolii. În sindromul MEN2A mutațiile implică unul din șase resturi de cisteină (în principal C634) situate în regiunea extracelulară bogată în cisteină, conducând la homodimerizarea independentă de ligand și activarea RET constitutivă. Pacienții dezvoltă MTC la o vârstă tânără (debut la 5-25 ani) și pot dezvolta de asemenea feocromocitom (50%) și hiperparatiroidism. MEN2B este în principal cauzat de mutația M918T, care este situată în domeniul kinazic. Această mutație activează RET constitutiv în starea sa monomerică și alterează recunoașterea substratului de către kinază. Sindromul MEN2B este caracterizat printr-un debut timpuriu (< 1 an) și o formă foarte agresivă de MTC, feocromocitom (50% din pacienți) și ganglioneurom. În FMTC, singura manifestare a bolii este MTC, care apare uzual la o vârstă adultă. Au fost detectate multe diferite mutații, care se întind pe întreaga genă RET. Cele 75% din cazurile MTC rămase sunt sporadice și aproximativ 50% din ele găzduiesc mutații somatice RET: cea mai frecventă mutație este M918T care, ca în MEN2B, este asociată cu cel mai agresiv fenotip. Mutațiile punctuale somatice ale RET au fost de asemenea descrise în cancerul colorectal (Wood și colab., Science, 2007, 318, 1108-13) și carcinomul pulmonar microcelular (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).

S-a descoperit că, componentele semnalizării RET sunt exprimate în tumorile mamare primare și interacționează funcțional cu calea receptorului-cc estrogen în liniile celulare tumorale la sân (Boulay și colab., Cancer Res. 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho și colab., Oncogene, 2010, 29, 4648-57), în timp ce expresia și activarea RET de către familia de liganzi GDNF ar putea juca un rol important în invazia

perineurală de către diferite tipuri de celule canceroase (Ito și colab., *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil și colab., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 107-18; Iwahashi și colab., *Cancer*, 2002, 94, 167-74).

RET este de asemenea exprimat în 30-70% din cancerele invazive la sân, cu expresia fiind relativ mai frecventă în tumorile pozitive la receptorul estrogen (Plaza-Menacho, I., și colab., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Essegir, S., și colab., *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., și colab., *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

Identificarea rearanjamentelor RET a fost raportată într-un subset de PDX (xenogrefă derivată de la pacient) stabilit din cancerul colorectal. Deși frecvența unor astfel de evenimente la pacienții cu cancer colorectal rămâne să fie definită, aceste date sugerează un rol al RET ca țintă în această afecțiune (Gozgit și colab., *AACR Annual Meeting* 2014). Studiile au arătat că promotorul RET este frecvent metilat în cancerele colorectale, și mutațiile heterozigote cu sens greșit, care sunt predictate pentru a reduce expresia RET, sunt identificate în 5-10% din cazuri, ceea ce sugerează că RET ar putea avea unele caracteristici ale unui supresor tumoral în cancerele sporadice la colon (Luo, Y., și colab., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., și colab., *Science*, 2006, 268-274; *Cancer Genom Atlas Network*, *Nature*, 2012, 487, 330-337).

Un număr crescător de tipuri de tumori sunt prezentate acum pentru a exprima nivelurile substanțiale ale kinazei RET de tip sălbatic care ar putea avea implicații în progresul și răspândirea tumorii. RET este exprimată în 50-65% din carcinoamele ductale pancreatice, și expresia este mai frecventă în tumorile metastatice și de grad mai ridicat (Ito, Y., și colab., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., și colab., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

În neoplasmele descendente hematopoietice, RET este exprimată în leucemia mieloidă acută (AML) cu diferențiere monocitică, precum și în CMML (Gattei, V. și colab., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., și colab., *Ann. Hematol.*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). Studiile recente au identificat rearanjamente cromozomiale rare care implică RET la pacienții cu leucemie mielomonocitară cronică (CMML). CMML este frecvent asociată cu rearanjamentele de câteva tirozin kinaze, care conduc la expresia de oncoproteine citolice himerice care conduc la activare a căilor RAS (Kohlmann, A., și colab., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). În cazul RET, fuziunile genelor care leagă RET cu BCR (BCR-RET) sau cu partenerul oncogen al receptorului 1 al factorului de creștere fibroblast (FGFR1OP-RET) s-au transformat în celule progenitoare hematopoietice timpurii și ar putea deplasa maturarea acestor celule către căile monocitice, probabil prin inițierea semnalizării RAS mediate de RET (Ballerini, P., și colab., *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

S-a arătat de asemenea că expresia RET apare în câteva alte tipuri de tumori, incluzând cancer la prostată, carcinom pulmonar microcelular, melanom, carcinom cu celule renale, și tumori la cap și gât (Narita, N., și colab., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., și colab., *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., și colab., *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst.*, 1998, 90, 519-523).

În neuroblastom, expresia și activarea RET de către GFL-uri are roluri în diferențierea celulelor tumorale, potențiala colaborare cu alți receptori ai factorului neurotrofic pentru a subregla N-Myc, a cărui expresie este un marker de prognoză slabă (Hofstra, R. M., W., și colab., *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364; Peterien, S. și Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

Sunt cunoscuți inhibitori multiținuți care reacționează încrucișat cu RET (Borrello, M.G., și colab., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419; cererile de brevet internațional nr. WO 2014/141187, WO 2014/184069, și WO 2015/079251).

Este de asemenea furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea unui cancer asociat cu RET la un pacient identificat sau diagnosticat ca având un cancer asociat cu RET printr-o etapă de efectuare a unui test (de exemplu, un test in vitro) pe o mostră obținută de la pacient pentru a determina dacă pacientul are o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, unde prezența unei dereglări a unei gene RET, kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, identifică că pacientul are un cancer asociat cu RET. Este de asemenea furnizată utilizarea unui compus cu Formula I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unui cancer asociat cu RET la un pacient identificat sau diagnosticat ca având un cancer asociat cu RET printr-o etapă de efectuare a unui test pe o mostră obținută de la pacient pentru a determina dacă pacientul are o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, unde prezența dereglării unei gene RET, kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, identifică că pacientul are un cancer asociat cu RET. Unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici includ în plus înregistrarea în fișa clinică a pacientului (de exemplu, a mediu care poate fi citit de calculator) că pacientul este determinat ca având o dereglare a unei gene RET, kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre

acestea, prin performanța testului, ar trebui să-i fie administrat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În unele realizări, testul utilizează următoare generare de secvențiere, pirosecvențiere, imunohistochimie, sau analiză FISH separată de defalcare. În unele realizări, testul este un test aprobat de agenția de reglementare, de exemplu, o trusă aprobată de FDA. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea include una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET.

Este de asemenea furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, pentru utilizare în tratamentul unui cancer la un pacient care are nevoie de aceasta sau la un pacient identificat sau diagnosticat ca având un cancer asociat cu RET. Este de asemenea furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia pentru utilizare în tratarea unui cancer la un pacient identificat sau diagnosticat ca având un cancer asociat cu RET. În unele realizări, cancerul este un cancer asociat cu RET, de exemplu, un cancer asociat cu RET având una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET. În unele realizări, un pacient este identificat sau diagnosticat ca având un cancer asociat cu RET prin utilizarea unei aprobări a agenției de reglementare, de exemplu, o trusă aprobată de FDA pentru identificarea dereglării unei gene RET, kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea, la un pacient sau mostră de biopsie din mostră. Cum s-a prevăzut aici, un cancer asociat cu RET le include pe cele descrise aici și cunoscute în domeniu.

În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, pacientul a fost identificat sau diagnosticat ca având un cancer cu o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea. În unele realizări din oricare dintre metodele sau utilizările descrise aici, pacientul are o tumoare care este pozitivă pentru o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea. În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, pacientul poate fi un pacient cu o tumoare care este pozitivă pentru o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea. În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, pacientul poate fi un pacient ale cărui tumori au o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea. În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, pacientul este suspect de a avea un cancer asociat cu RET (de exemplu, un cancer având una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET). În unele realizări, sunt furnizate aici metode pentru tratarea unui cancer asociat cu RET la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, metoda cuprinzând a) detectarea unei dereglări a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea într-o mostră de la pacient; și b) administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau dintr-un solvat al acestuia. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea include una sau mai multe proteine de fuziune. Exemple de proteine de fuziune ale genei RET sunt descrise în Tabelul 1. În unele realizări, proteina de fuziune este KIF5B-RET. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea includ una sau mai multe mutații/insertii/deleții punctuale ale protein kinazei RET. Exemple de mutații/insertii/deleții punctuale ale protein kinazei RET sunt descrise în Tabelul 2. În unele realizări, mutațiile/insertiile/delețiile punctuale ale protein kinazei RET sunt selectate din grupul constând din M918T, M918V, C634W, V804L, și V804M. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea include una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET. Exemple de mutații rezistente la inhibitorul RET sunt descrise în Tabelele 3 și 4. În unele realizări, mutația rezistentă la inhibitorul RET este V804M. În unele realizări, cancerul cu o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea este determinat utilizând o aprobare a agenției de reglementare, de exemplu, un test sau trusă aprobate de FDA. În unele realizări, tumoarea care este pozitivă pentru o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea este o tumoare pozitivă pentru una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET. În unele realizări, tumoarea cu o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea este determinată utilizând o aprobare de la agenția de reglementare, de exemplu un test sau trusă aprobate de FDA.

În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, pacientul are o fișă clinică care arată că pacientul are o tumoare care are o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau a nivelului oricăroră dintre acestea (de exemplu, o tumoare având una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET). În unele realizări, fișa clinică indică faptul că pacientul ar trebui să fie tratat cu unul sau mai mulți compuși cu Formula I sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora sau compoziții furnizate aici. În unele realizări, cancerul cu o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea este un cancer având una sau mai

multe mutații rezistente la inhibitorul RET. În unele realizări, cancerul cu o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea este determinat utilizând o aprobare a agenției de reglementare, de exemplu, un test sau trusă aprobate de FDA. În unele realizări, tumoarea care este pozitivă pentru o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea este o tumoare pozitivă pentru una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET. În unele realizări, tumoarea cu o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea este determinată utilizând o aprobare a agenției de reglementare, de exemplu, un test sau trusă aprobate de FDA.

Este de asemenea furnizat compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratarea unui cancer asociat cu RET la un pacient având o fișă clinică care indică faptul că pacientul are o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea. Unele realizări ale acestor utilizări pot include în plus: o etapă de efectuare a unei mostre obținute de la pacient pentru a determina dacă pacientul are o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea, și înregistrarea informației în fișă clinică a pacientului (de exemplu, un mediu care poate fi citit de calculator) că pacientul a fost identificat ca având o dereglare a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea. În unele realizări, testul este un test in vitro. De exemplu, un test care utilizează următoarea generare de secvențiere, imunohistochimie, sau analiză FISH separată de defalcare. În unele realizări, testul este aprobat de agenția de reglementare, de exemplu, o trusă aprobată de FDA. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea include una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET.

În unele realizări, compușii furnizați aici prezintă penetranță în creier și/sau sistemul nervos central (CNS). Astfel de compuși sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică și să inhibe o kinază RET în creier și/sau alte structuri ale CNS. În unele realizări, compușii furnizați aici sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică într-o cantitate eficientă terapeutic. De exemplu, tratamentul unui pacient cu cancer (de exemplu, un cancer asociat cu RET, un cancer la creier sau CNS asociat cu RET) poate include administrarea (de exemplu, administrarea orală) a compusului la pacient. În unele astfel de realizări, compușii furnizați aici sunt utili pentru tratarea unei tumori primare la creier sau a unei tumori metastatice la creier. De exemplu, compușii pot fi utilizați în tratamentul unui sau mai multor gliome, glioblastoame (cunoscute de asemenea ca glioblastoame multiforme), astrocitoame, oligodendrogliome, ependimoame, și gliome amestecate, meningioame, meduloblastoame, gangliogliome, schwannome (neurilemoame), și craniofaringioame (vezi, de exemplu, tumorile listate în Louis, D.N. și colab. Acta Neuropathol 131(6), 803-820 (iunie 2016)). În unele realizări, tumoarea la creier este o tumoare primară la creier. În unele realizări, pacientul a fost tratat anterior cu un alt agent anticancer, de exemplu, un alt inhibitor RET (de exemplu, un compus care nu este un compus cu Formula generală I) sau inhibitor multi-kinază. În unele realizări, tumoarea la creier este o tumoare la creier metastatică. În unele realizări, pacientul a fost tratat anterior cu un alt agent anticancer, de exemplu, un alt inhibitor RET (de exemplu, un compus care nu este un compus cu Formula generală I) sau inhibitor multi-kinază.

În unele realizări ale oricăroră din utilizările descrise aici, un test utilizat pentru a determina dacă pacientul are o dereglare a unei gene RET, sau a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea, utilizând o mostră de la un pacient poate include, de exemplu, următoare generare de secvențiere, imunohistochimie, microscopie cu fluorescență, analiză FISH separată de defalcare, colorare Southern, colorare Western, analiză FACS, colorare Northern, și amplificare pe bază de PCR (de exemplu, RT-PCR și RT-PCR cantitativ în timp real). Așa cum este bine cunoscut în domeniu, testele sunt de obicei efectuate, de exemplu, cu cel puțin o sondă marcată cu acid nucleic sau cel puțin un anticorp marcat sau fragment care se leagă la antigen al acestuia. Testele pot utiliza alte metode de detecție cunoscute în domeniu pentru detectarea dereglării unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activității sau nivelurilor oricăroră dintre acestea (vezi, de exemplu, referirile citate aici). În unele realizări, dereglarea genei RET, kinazei RET, sau expresiei sau activității sau nivelului oricăroră dintre acestea include una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET. În unele realizări, mostra este o mostră biologică sau o mostră de biopsie (de exemplu, o mostră de biopsie înglobată în parafină) de la pacient. În unele realizări, pacientul este un pacient suspectat de a avea un cancer asociat cu RET, un pacient având unul sau mai multe simptome ale unui cancer asociat cu RET, și/sau un pacient care are un risc crescut de dezvoltarea a unui cancer asociat cu RET).

În domeniul oncologiei medicale este normală practicarea utilizării unei combinații de diferite forme de tratament pentru a trata fiecare pacient cu cancer. În oncologia medicală celelalte componente ale unui astfel de tratament sau terapie în comun, în plus față de compozițiile furnizate aici poate fi, de exemplu, chirurgie, radioterapie, și agenți chimioterapeutici, inhibitori ai kinazei, inhibitori ai transducției semnalului și/sau anticorpi monoclonali. Compușii cu Formula I pot fi prin urmare utili de asemenea ca adjuvanți la tratamentul cancerului, ceea ce înseamnă că, ei pot fi utilizați în combinație cu una sau mai

multe terapii sau agenți terapeutici suplimentari, de exemplu un agent chimioterapeutic care lucrează cu același sau cu un mecanism de acțiune diferit.

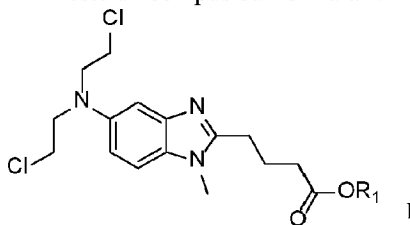
În unele realizări, compusul cu Formula I (sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) este administrat în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat dintre una sau mai multe terapii sau agenți terapeutici suplimentari (de exemplu, agenți chimioterapeutici).

Exemple de agenți terapeutici suplimentari includ: alți agenți terapeutici țintiți de RET (adică un prim sau al doilea inhibitor de kinază RET), agenți terapeutici țintiți de receptorul tirozin kinază, inhibitori ai căii de transducție a semnalului, inhibitori ai punctului de control, modulatori ai căii apoptozei (de exemplu obataclax); agenți chimioterapeutici citotoxici, terapii care ținesc angiogeneza, agenți imun-țintiți, incluzând imunoterapie, și radioterapie.

În unele realizări, celălalt agent terapeutic țintit de RET este un inhibitor multikinază care prezintă activitate de inhibare RET. În unele realizări, celălalt inhibitor terapeutic țintit de RET este selectiv pentru o kinază RET. Exemplele de inhibitori ai kinazei RET pot prezenta activitate de inhibare (IC_{50}) împotriva unei kinaze RET de mai puțin de aproximativ 1000 nM, mai puțin de aproximativ 500 nM, mai puțin de aproximativ 200 nM, mai puțin de aproximativ 100 nM, mai puțin de aproximativ 50 nM, mai puțin de aproximativ 25 nM, mai puțin de aproximativ 10 nM, sau mai puțin de aproximativ 1 nM după cum s-a măsurat într-un test cum s-a descris aici. În unele realizări, un inhibitor de kinază RET poate prezenta activitate de inhibare (IC_{50}) împotriva unei kinaze RET de mai puțin de aproximativ 25 nM, mai puțin de aproximativ 10 nM, mai puțin de aproximativ 5 nM, sau mai puțin de aproximativ 1 nM după cum s-a măsurat într-un test cum s-a prevăzut aici.

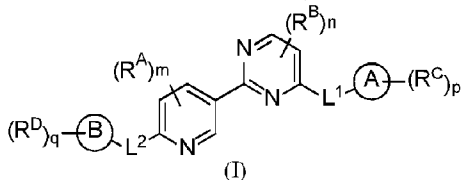
Exemplele de agenți terapeutici țintiți de RET includ alectinib, apatinib, cabozantinib (XL-184), dovitinib, lenvatinib, motesanib, nintedanib, ponatinib, regorafenib, sitravatinib (MGCD516), sunitinib, sorafenib, vatalanib, vandetanib, AUY-922 (5-(2,4-dihidroxi-5-izopropil-fenil)-N-etil-4-[4-(morfolinometil)fenil]izoxazol-3-carboxamidă), BLU6864, BLU-667, DCC-2157, GSK3179106, NVP-AST487 (1-[4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]oxifenil] uree), PZ-1, RPI-1 (1,3-dihidro-5,6-dimetoxi-3-[(4-hidroxifenil)metilen]-H-indol-2-onă), RXDX-105 (1-(3-((6,7-dimetoxichinazolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)izoxazol-3-il)uree), SPP86 (1-izopropil-3-(feniletinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină), și TG101209 (N-(1,1-dimetiletil)-3-[[5-metil-2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzensulfonamidă).

Exemple suplimentare de alți inhibitori ai kinazei RET le include pe cele descrise în brevetele S.U.A. numerele 9.150.517 și 9.149.464, și publicația internațională nr. WO 2014075035,. De exemplu, în unele realizări celălalt inhibitor RET este un compus cu Formula I:



în care R_1 este alchil C_6 - C_{24} sau polietilen glicol; sau o formă de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări, celălalt inhibitor RET este acid 4-{5-[bis-(cloroetil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}butiric dodecil ester.

Exemple suplimentare de alți inhibitori ai kinazei RET le include pe cele descrise în publicația internațională nr. WO 2016127074. De exemplu, în unele realizări, celălalt inhibitor RET este un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:



inelele A și B sunt fiecare selectate în mod independent dintre aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicli; fiecare L^1 și L^2 este selectat în mod independent dintre o legătură, -(alchilen $C1$ - $C6$)-, -(alchenilen $C2$ - $C6$)-, -(alchinilen $C2$ - $C6$)-, -(haloalchilen $C1$ - $C6$)-, -(heteroalchilen $C1$ - $C6$)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -S(O)₂-, -N(R¹)-, -O-(alchilen $C1$ - $C6$)-, -(alchilen $C1$ - $C6$)-O-, -N(R¹)-C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -(alchilen $C1$ - $C6$)-N(R¹)-, -N(R¹)-(alchilen $C1$ - $C6$)-, -N(R¹)-C(O)-(alchilen $C1$ - $C6$)-, -(alchilen $C1$ - $C6$)-N(R¹)-C(O)-, -C(O)-N(R¹)-(alchilen $C1$ - $C6$)-, -(alchilen $C1$ - $C6$)-C(O)-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(R¹)-, -N(R¹)-

$S(O)_2$ -(alchilen C1-C6)-, și $S(O)_2-N(R^1)$ -(alchilen C1-C6)-; în care fiecare alchilen, alchenilen, alchinilen, haloalchilen, și heteroalchilen este în mod independent substituit cu 0-5 apariții ale R^1 ;

fiecare R^A și R^B este selectat în mod independent dintre alchil C1-C6, alcoxi C1-C6, halo, haloalchil C1-C6, hidroxiachil C1-C6, heteroalchil C1-C6, și $-N(R^1)(R^1)$; în care fiecare alchil, alcoxi, haloalchil, hidroxiachil, și hidroxiachil este în mod independent substituit cu 0-5 apariții ale R^A ;

fiecare R^C și R^D este selectat în mod independent dintre alchil C1-C6, alchenil C2-C6, alchinil C2-C6, alcoxi C1-C6, halo, heteroalchil C1-C6, haloalchil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, hidroxiachil C1-C6, cicloalchil, aril, heteroaril, ariloxi, aralchil, heterocicil, heterocicilalchil, nitro, ciano, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-(alchilen\ C1-C6)-C(O)R^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, $-(alchilen\ C1-C6)-S(O)_2R^1$, $-(alchilen\ C1-C6)-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, $-N(R^1)(R^1)-C(O)-N(R^1)(R^1)-N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-(alchilen\ C1-C6)-N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R^1)S(O)_2R^1$, și $-P(O)(R^1)(R^1)$; în care fiecare dintre alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, heteroalchil, haloalchil, haloalcoxi, hidroxiachil, cicloalchil, aril, heteroaril, ariloxi, aralchil, heterocicil, și heterocicilalchil este în mod independent substituit cu 0-5 apariții ale R^A ; sau 2 R^C sau 2 R^D împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați formează un cicloalchil sau inel heterocicil substituit în mod independent cu 0-5 apariții ale R^A ;

fiecare R^1 este selectat în mod independent dintre hidrogen, hidroxil, halo, tiol, alchil C1-C6, tiolalchil C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalchil C1-C6, hidroxiachil C1-C6, heteroalchil C1-C6, cicloalchil, cicloalchilalchil, heteroarilalchil, heterocicil, și heterocicilalchil, în care fiecare dintre alchil, tiolalchil, alcoxi, haloalchil, hidroxiachil, heteroalchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, heteroarilalchil, heterocicil, și heterocicilalchil este în mod independent substituit cu 0-5 apariții ale R^b , sau 2 R^1 împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați formează un cicloalchil sau inel heterocicil substituit în mod independent cu 0-5 apariții ale R^b ;

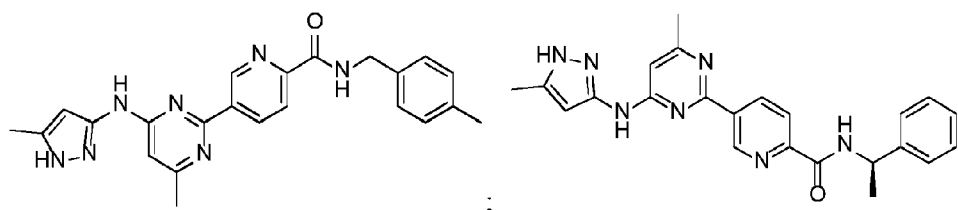
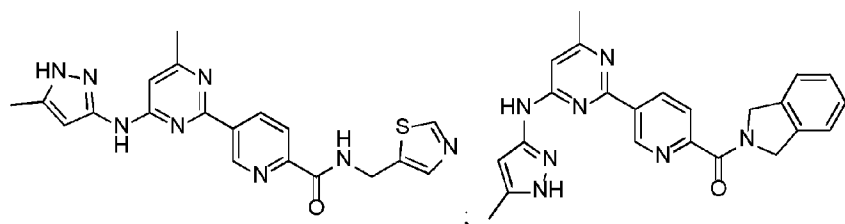
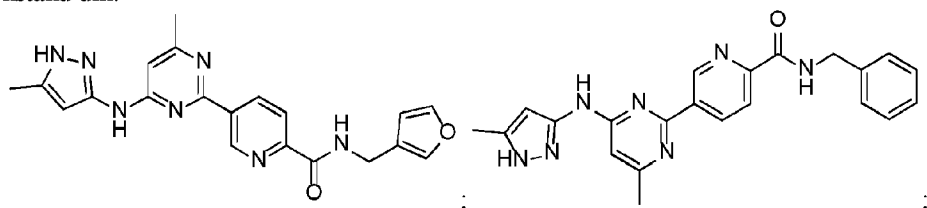
fiecare R^a și R^b este în mod independent alchil C1-C6, halo, hidroxil, haloalchil C1-C6, heteroalchil C1-C6, hidroxiachil C1-C6, alcoxi C1-C6, cicloalchil, heterocicil, sau ciano, în care fiecare dintre alchil, haloalchil, heteroalchil, hidroxiachil, alcoxi, cicloalchil și heterocicil este în mod independent substituit cu 0-5 apariții ale R^1 ;

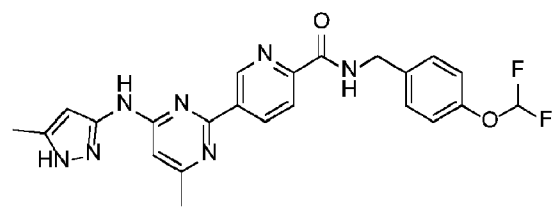
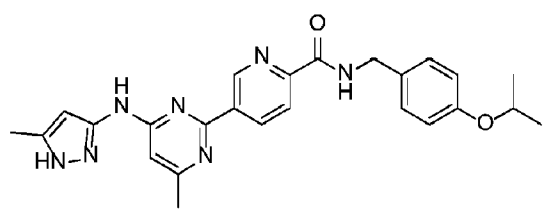
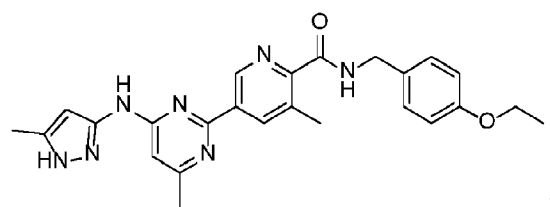
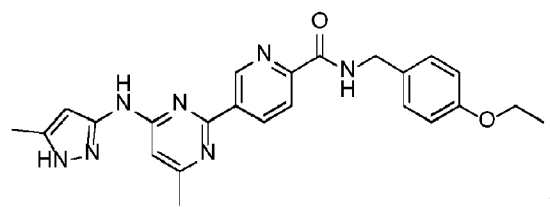
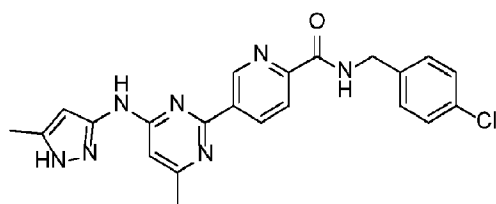
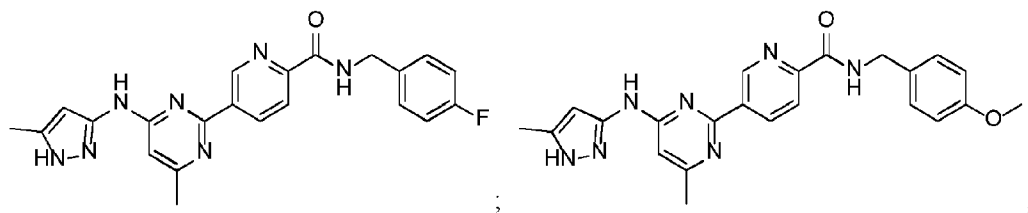
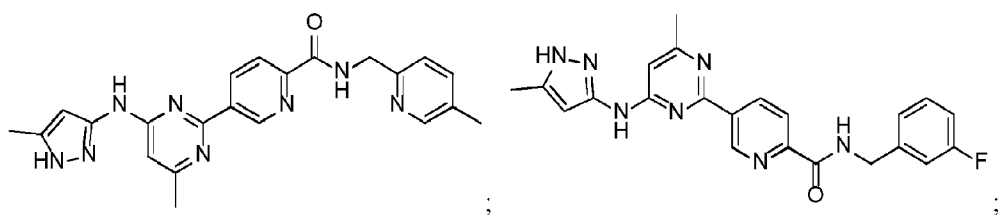
fiecare R' este alchil C1-C6, heteroalchil C1-C6, halo, hidroxil, haloalchil C1-C6, hidroxiachil C1-C6, cicloalchil sau ciano; sau 2 R' , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați formează un cicloalchil sau inel heterocicil;

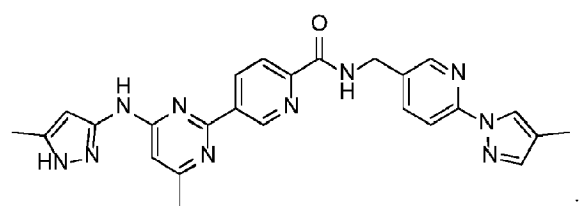
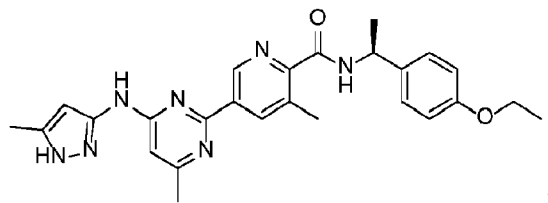
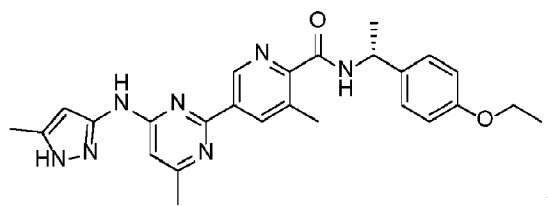
m este 0, 1, 2, sau 3;

n este 0, 1, sau 2; și

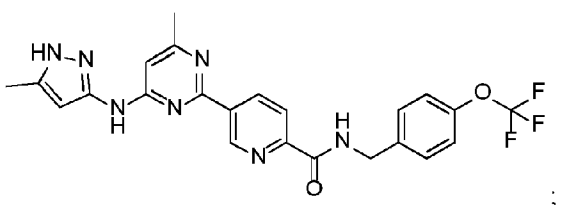
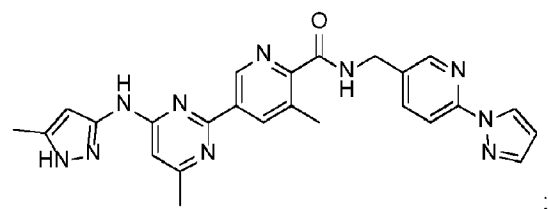
p și q sunt fiecare în mod independent 0, 1, 2, 3, sau 4. De exemplu, un inhibitor RET poate fi selectat din grupul constând din:



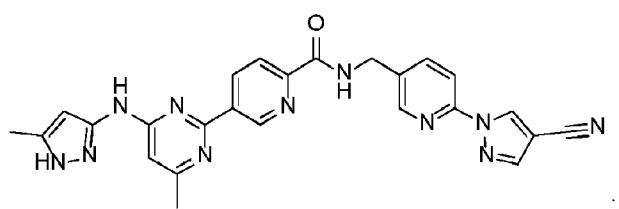
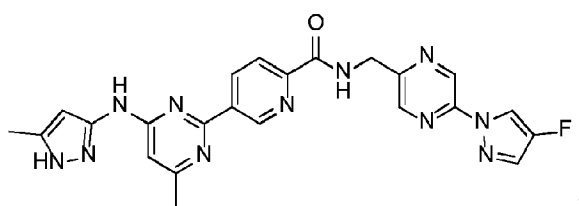




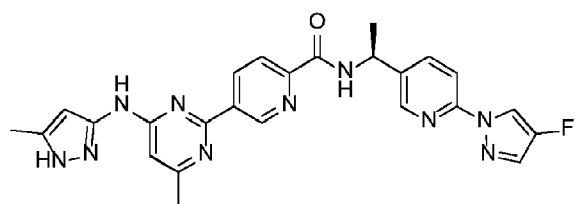
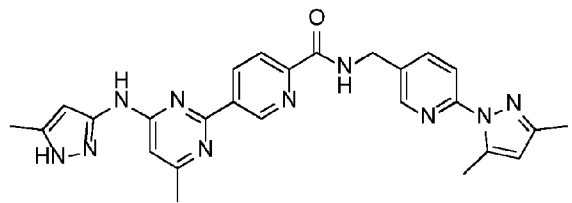
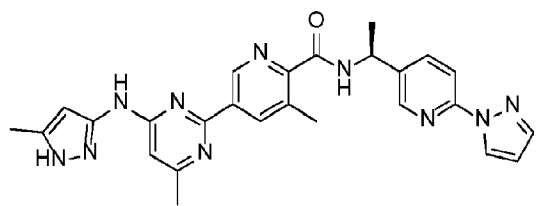
5



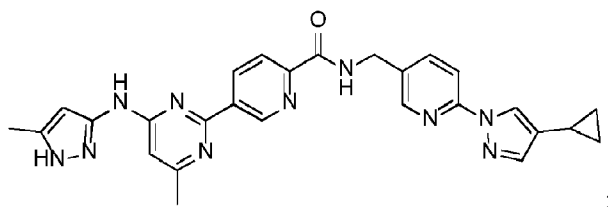
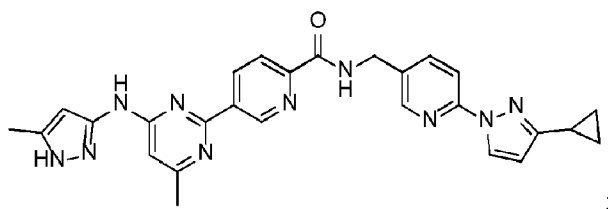
10



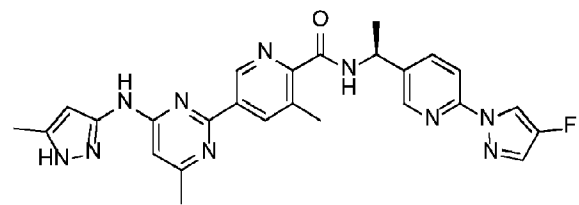
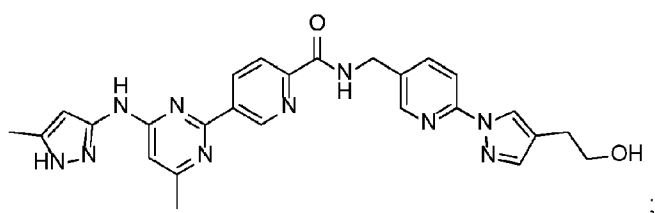
67



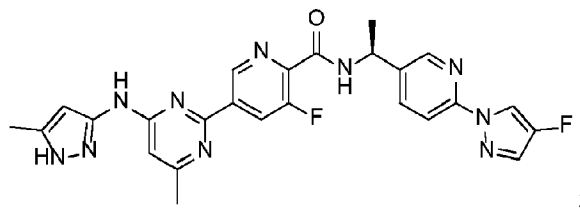
5



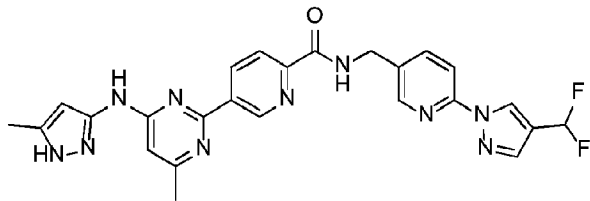
10



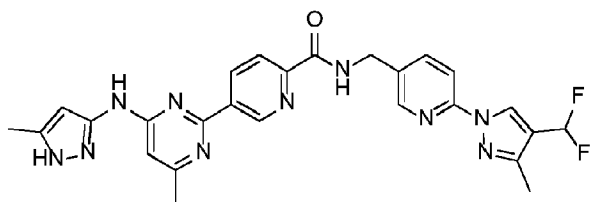
68



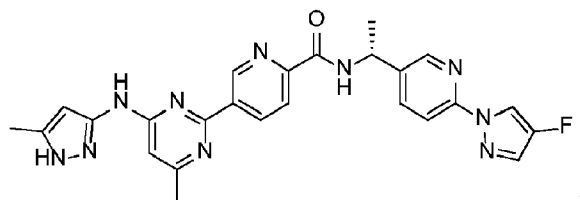
;



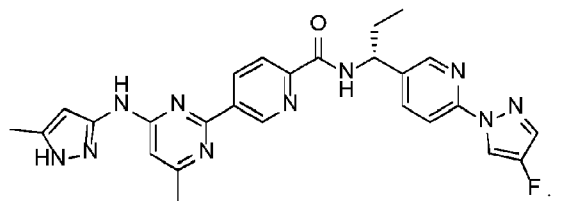
;



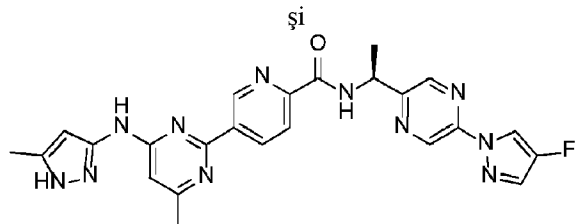
;



;



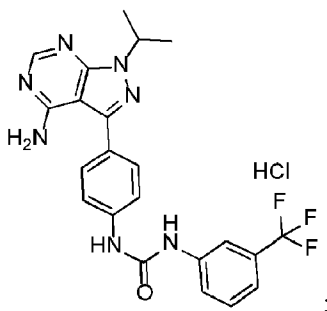
;



;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, un inhibitor RET este selectat din grupul constând din: ABT-348 (N-[4-[4-Amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il]fenil]-N'-(3-fluorofenil)uree); AD-57, care are structura:



;

5

10

15

AD-80 (1-(4-(4-amino-1-izopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)uree); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-metilfenil)-5-(tiofen-2-il)nicotinamidă); Amuvatinib (MP470) (N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(benzofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carbotioamidă); BPR1J373 (un derivat de 5-feniltiazol-2-ilamină-pirimidină); CLM3; doramapimod (BIRB-796) (1-(3-(terț-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinoetoxi)naftalin-1-il)uree); DS-5010; famitinib (5-[2-(diethylamino)etil]-2-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-iliden)metil]-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirol[3,2-c]piridin-4-onă); fedratinib (SAR 302503, TG101348) (N-(terț-butil)-3-((5-metil-2-((4-(2-pirolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)benzensulfonamidă); GSK3179106; GSK3352589; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)vinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamidă); NVP-BBT594 (5-((6-acetamidopirimidin-4-il)oxi)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil) indolin-1-carboxamidă); PP2 (4-amino-5-(4-clorofenil)-7-(dimetiletil)pirazolo[3,4-d] pirimidină); PP242 (2-(4-amino-1-izopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol); chizartinib (AC220) (1-(5-(terț-butil)izoxazol-3-il)-3-(4-(7-(2-morfolinoetoxi)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)fenil)uree); semaxanib (SU5416, inhibitor de kinază III VEGFR2) ((Z)-3-((3,5-dimetil-1H-pirol-2-il)metilen)indolin-2-onă); SU4984 (3-[4-(1-formilpiperazin-4-il)benzilidenil]-2-indolinonă); Withaferin A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-dihidroxi-5,6:22,26-diepoxi ergosta-2,24-dienă-1,26-dionă); XL-999 ((Z)-5-((1-etilpiperidin-4-il)amino)-3-((3-fluorofenil)(5-metil-1H-imidazol-2-il)metilen)indolin-2-onă); XMD15-44 (N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(piridin-3-ilmetil)benzamidă); Y078-DM1 (conjugat medicament anticorp compus dintr-un anticorp RET (Y078) legat la un derivat al agentului citotoxic maitansină); și Y078-DM1 (conjugat medicament anticorp compus dintr-un anticorp RET (Y078) legat la un derivat al agentului citotoxic maitansină).

Alte exemple de inhibitori RET includ: N-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-N'-{4'-[(2"-benzamidopiridin-4"-ilamino)fenil]uree}; 1-izopropil-3-(feniletinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină; 3-((6,7-dimetoxichinazolin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilfenol; N-(5-(terț-butil)izoxazol-3-il)-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)acetamidă; N-(5-(terț-butil) izoxazol-3-il)-2-(3-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-iloxi)fenil)acetamidă; 2-amino-6-{[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]sulfanil}-4-(3-tienil)piridin-3,5-dicarbonitril; și 3-arilureidobenziliden-indolin-2-onă.

Încă alți agenți terapeutici includ inhibitori RET descriși, de exemplu, în brevetele S.U.A. numerele

7.504.509; 8.012.966; 8.299.057; 8.399.442; 8.067.434; 8.629.135; 8.895.744; 8.937.071; 9.006.256;

și 9.035.063; publicațiile din S.U.A. numerele 2015/0272958; 2015/0238477; 2014/0121239; 2016/0176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; publicațiile internaționale numerele WO 2017/043550; WO 2017/026718; WO 2016/037578; WO 2016/038519; WO 2016/038552; WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; WO 2005/062795; și WO 2005/044835; și J. Med.Chem. 2012, 55 (10), 4872-4876.

Exemplele de agenți terapeutici care ținesc receptorul tirozin kinază (de exemplu, Trk), includ afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, sunitinib, trastuzumab, 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)uree, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005, și TSR-011. Agenții terapeutici suplimentari țintiți de Trk îi include pe cei descriși în brevetele S.U.A. nr. 8.450.322; 8.513.263; 8.933.084; 8.791.123; 8.946.226; 8.450.322; 8.299.057; și 8.912.194; publicațiile din S.U.A. nr. 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; și 2015/0306086; publicațiile internaționale nr. WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; și WO 2013/074518.

Alte exemple de inhibitori Trk pot fi găsite în brevetul S.U.A. nr. 8.637.516, publicația internațională nr. WO 2012/034091, brevetul S.U.A. nr. 9.102.671, publicația internațională nr. WO 2012/116217, publicația din S.U.A. nr. 2010/0297115, publicația internațională nr. WO 2009/053442, brevetul S.U.A. nr. 8.642.035, publicația internațională nr. WO 2009092049, brevetul S.U.A. nr. 8.691.221, publicația internațională nr. WO2006131952. Exemplele de inhibitori Trk includ GNF-4256, descris în Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015; și GNF-5837 (N-[3-[[2,3-dihidro-2-oxo-3-(1H-pirol-2-ilmetilen)-1H-indol-6-il]amino]-4-metilfenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-uree), descris în ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012.

Exemple suplimentare de inhibitori Trk le include pe cele divulgate în publicația din S.U.A. nr. 2010/0152219, brevetul S.U.A. nr. 8.114.989, și publicația internațională nr. WO 2006/123113. Exemplele de inhibitori Trk îl includ pe AZ623, descris în Cancer 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, descris în Cancer Biol Ther. 16(3):477-483, 2015; AZ64, descris în Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-izopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamină), descris în Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009; și AZD7451.

Un inhibitor Trk îi poate include pe cei descriși în brevetele S.U.A. numerele 7.615.383; 7.384.632; 6.153.189; 6.027.927; 6.025.166; 5.910.574; 5.877.016; și 5.844.092.

Alte exemple de inhibitori Trk îl include pe CEP-751, descris în Int. J. Cancer 72:672-679, 1997; CT327, descris în Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015; compuși descriși în publicația internațională nr. WO 2012/034095; compuși descriși în brevetul S.U.A. nr. 8.673.347 și publicația internațională nr. WO 2007/022999; compuși descriși în brevetul S.U.A. nr. 8.338.417; compuși descriși în publicația internațională nr. WO 2016/027754; compuși descriși în brevetul S.U.A. nr. 9.242.977; compuși descriși în publicația din S.U.A. nr. 2016/0000783; sunitinib (N-(2-dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă), cum s-a descris în PLoS One 9:e95628, 2014; compuși descriși în publicația internațională nr. WO 2011/133637; compuși descriși în brevetul S.U.A. nr. 8.637.256; compuși descriși în Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014; compuși descriși în Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009; imidazopiridazină substituită cu (R)-2-fenilpirolidină, de exemplu, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-ol cum s-a descris în ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 și altele, cum s-a descris în PLoS One 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-hidroxi-10-(metoxycarbonil)-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-onă), cum s-a descris în Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010; 4-aminopirazolilpirimidină, de exemplu, AZ-23 (((S)-5-cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-izopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamină)), cum s-a descris în J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (danusertib), cum s-a descris în Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-tetrahidro-13-metil-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pirolo[3,4-c]carbazon-12-propannitrid), cum s-a descris în J. Neurochem. 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metilindol-3-il)metilidenă]-1H-pirol[3,2-b]piridin-2-onă), cum s-a descris în IJAE 115:117, 2010; milciclib (PHA-848125AC), descris în J. Carcinog. 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-2-ciano-2-propenetioamidă); altiratinib (N-(4-((2-(ciclopropancarboxamido)piridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamidă); cabozantinib (N-(4-((6,7-dimetoxichinolin-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamidă); lestaurtinib ((5S,6S,8R)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-5-metil-7,8,14,15-tetrahidro-5H-16-oxa-4b,8a,14-triaza-5,8-metanodibenzo [b,h]cicloocta[jkl]ciclopenta[e] -as-indacen-13(6H)-onă); dovatinib (4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]chinolin-2(1H)-onă mono 2-hidroxiopropanoat hidrat); sitravatinib (N-(3-fluoro-4-((2-(5-((2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-N-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamidă); ONO-5390556; regorafenib (4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamidă hidrat); și VSR-902A

Abilitatea unui inhibitor Trk de a acționa ca inhibitor TrkA, TrkB, și/sau Trk C poate fi testată utilizând testele descrise în Exemplele A și B din brevetul S.U.A. nr. 8.513.263.

În unele realizări, inhibitorii căii de transducție a semnalului include inhibitori ai căii Ras-Raf-MEK-ERK (de exemplu, binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib, și vemurafenib), inhibitori ai căii PI3K-Akt-mTOR-S6K (de exemplu everolim, rapamicină, perifosină, temsirolim), și alți inhibitori ai kinazei, baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, chercetin, regorafenib, ruxolitinib, semaxanib, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-amino-N-[5,6-dihidro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1Hpirolo[4,3,2-ef][2,3] benzodiazepin-8-il]-ciclohexanacetamidă), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108, și TG101209 (N-terț-butil-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino) benzensulfonamidă).

Exemplele de inhibitori ai punctului de control includ ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pidilizumab, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224, și pembrolizumab.

În unele realizări, chimioterapeuticele citotoxice sunt selectate dintre arsenic trioxid, bleomicină, cabazitaxel, capecitabină, carboplatin, cisplatin, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, daunorubicină, docetaxel, doxorubicină, etoposidă, fluorouracil, gemcitabină, irinotecan, lomustină, metotrexat, mitomicină C, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, temozolomidă, și vincristină.

Exemple de terapii țintite de angiogeneză includ aflibercept și bevacizumab.

Termenul „imunoterapie” se referă la un agent care modulează sistemul imunitar. În unele realizări, o imunoterapie poate crește expresia și/sau activitatea unui regulator al sistemului imunitar. În unele realizări, o imunoterapie poate scăde expresia și/sau activitatea unui regulator al sistemului imunitar. În unele realizări, o imunoterapie poate recruta și/sau spori activitatea unei celule imune.

În unele realizări, imunoterapia este o imunoterapie celulară (de exemplu, terapie adoptivă cu celule T, terapie cu celule dendritice, terapie cu celule ucigașe natural). În unele realizări, imunoterapia celulară este sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) *Drugs* 71(1): 101-108). În unele realizări, imunoterapia celulară include celule care exprimă un receptor al antigenului himeric (CAR). În unele realizări, imunoterapia celulară este o terapie cu celule CAR-T. În unele realizări, terapia cu celule CAR-T este tisagenlecleucel (Kymriah™).

În unele realizări, imunoterapia este o terapie cu anticorpi (de exemplu, un anticorp monoclonal, un anticorp conjugat). În unele realizări, terapia cu anticorpi este bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumumab (Darzalex®), olatumumab (Lartuvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbix™), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutiximab (Unituxin®), obinituzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675,206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), avelumab (Bavencio®), necitumumab (Portrazza™), cirmutuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab sau amatuximab.

În unele realizări, imunoterapia este un conjugat anticorp-medicament. În unele realizări, conjugatul anticorp-medicament este gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicin (Besponsa®), brentuximab vedotin (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansină (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab soravtansină (IMGN853) sau anetumab ravtansină.

În unele realizări, imunoterapia include blinatumomab (AMG103; Blincito®) sau midostaurin (Rydapt).

În unele realizări, imunoterapia include o toxină. În unele realizări, imunoterapia este denileukin diftotox (Ontak®).

În unele realizări, imunoterapia este o terapie cu citokine. În unele realizări, terapia cu citokine este o terapie cu interleukină 2 (IL-2), o terapie cu interferon alfa (IFNα), o terapie cu factor de stimulare al coloniei de granulocite (G-CSF), o terapie cu interleukină 12 (IL-12), o terapie cu interleukină 15 (IL-15), o terapie cu interleukină 7 (IL-7) sau o terapie cu eritropoietină-alfa (EPO). În unele realizări, terapia cu IL-2 este aldesleukină (Proleukin®). În unele realizări, terapia cu IFNα este IntronA® (Roferon-A®). În unele realizări, terapia cu G-CSF este filgrastim (Neupogen®).

În unele realizări, imunoterapia este un inhibitor imun al punctului de control. În unele realizări, imunoterapia include unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun. În unele realizări, inhibitorul punctului de control imun este un inhibitor CTLA-4, un inhibitor PD-1 sau un inhibitor PD-L1. În unele realizări, inhibitorul CTLA-4 este ipilimumab (Yervoy®) sau tremelimumab (CP-675,206). În unele realizări, inhibitorul PD-1 este pembrolizumab (Keytruda®) sau nivolumab (Opdivo®). În unele realizări, inhibitorul PD-L1 este atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) sau durvalumab (Imfinzi™).

În unele realizări, imunoterapie este imunoterapie pe bază de ARNm. În unele realizări, imunoterapia pe bază de ARNm este CV9104 (vezi, de exemplu, Rausch și colab. (2014) *Human Vaccin Immunother* 10(11): 3146-52; și Kubler și colab. (2015) *J. Immunother Cancer* 3:26).

În unele realizări, imunoterapia este terapie cu bacili Calmette-Guerin (BCG).

În unele realizări, imunoterapia este o terapie cu virus oncolitic. În unele realizări, terapia cu virus oncolitic este talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

În unele realizări, imunoterapia este un vaccin contra cancerului. În unele realizări, vaccinul contra cancerului este un vaccin papilomavirus (HPV) uman. În unele realizări, vaccinul HPV este Gardasil®, Gardasil9® sau Cervarix®. În unele realizări, vaccinul contra cancerului este un vaccin cu virusul hepatitei B (HBV). În unele realizări, vaccinul HBV este Engerix-B®, Recombivax HB® sau GI-13020 (Tarmogen®). În unele realizări, vaccinul contra cancerului este Twinrix® sau Pediarix®. În unele realizări, vaccinul contra cancerului este BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortepenisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac, sau viagenpumatucel-L (HS-110).

În unele realizări, imunoterapia este un vaccin peptidic. În unele realizări, vaccinul peptidic este nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901, sau SurVaxM (SVN53-67). În unele realizări, vaccinul contra cancerului este un vaccin imunogenic cu neoantigen personal (vezi, de exemplu, Ott și colab. (2017) *Nature* 547: 217-221; Sahin și colab. (2017) *Nature* 547: 222-226). În unele realizări, vaccinul contra cancerului este RGSH4K, sau NEO-PV-01. În unele realizări, vaccinul contra cancerului este un vaccin

pe bază de ADN. În unele realizări, vaccinul pe bază de ADN este un vaccin ADN mamaglobin-A (vezi, de exemplu, Kim și colab. (2016) *OncoImmunology* 5(2): e1069940).

În unele realizări, agenții țintiți imun sunt selectați dintre aldesleukină, interferon alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednison, și sipuleucel-T.

Exemple de radioterapii includ terapia cu iod radioactiv, radiația cu fascicul extern, și terapia cu raiu 223.

Inhibitori suplimentari ai kinazei îi include pe cei descriși în, de exemplu, brevetele S.U.A. nr. 7.514.446; 7.863.289; 8.026.247; 8.501.756; 8.552.002; 8.815.901; 8.912.204; 9.260.437; 9.273.051;

publicația din S.U.A. nr. US 2015/0018336; publicațiile internaționale nr. WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; WO 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069.

Alte exemple de inhibitori ai kinazei îi include pe cei descriși în, de exemplu, WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; și WO 2014/011900.

De asemenea este furnizată aici (i) o combinație farmaceutică pentru tratarea unui cancer la un pacient care are nevoie de aceasta, care cuprinde (a) un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, (b) cel puțin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, oricare din exemplele de agenți terapeutici suplimentari descriși aici sau cunoscuți în domeniu), și (c) opțional cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic pentru utilizare simultană, separată sau secvențială pentru tratamentul cancerului, în care cantitățile de compus cu Formula I sau sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia și de agent terapeutic suplimentar sunt împreună eficiente în tratarea cancerului; (ii) o compoziție farmaceutică cuprinzând o astfel de combinație; (iii) utilizarea unei astfel de combinații pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul cancerului; și (iv) un pachet comercial sau produs cuprinzând o astfel de combinație ca preparare combinată pentru utilizare simultană, separată sau secvențială; și o metodă de tratament a cancerului la un pacient care are nevoie de aceasta. Într-o realizare pacientul este un om. În unele realizări, cancerul este un cancer asociat cu RET. De exemplu, un cancer asociat cu RET având una sau mai multe mutații rezistente la inhibitorul RET.

Termenul „combinație farmaceutică”, așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la o terapie farmaceutică care rezultă din amestecarea sau combinarea a mai mult de un ingredient activ și include ambele combinații, fixată și nefixată, din ingredientele active. Termenul „combinație fixată” înseamnă că un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia și cel puțin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, un agent chimioterapeutic), sunt ambele administrate la un pacient simultan în forma unei singure compoziții sau dozaj. Termenul „combinație nefixată” înseamnă că un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia și cel puțin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, agent chimioterapeutic) sunt formulate ca compoziții sau dozaje separate astfel încât ele pot fi administrate unui pacient care are nevoie de aceasta simultan, concomitent sau secvențial cu limite de timp de intervenție variabile, în care o astfel de administrare furnizează niveluri eficiente ale celor doi sau mai mulți compuși în corpul pacientului. Acestea se aplică de asemenea terapiilor cocktail, de exemplu administrarea a trei sau mai multe ingrediente active.

Deși bazele genetice ale tumorigenezei pot varia între diferite tipuri de cancer, mecanismele celulare și moleculare necesare pentru metastază par să fie similare pentru toate tipurile de tumori solide. În timpul unei cascade metastatice, celulele canceroase își pierd răspunsurile inhibitoare la creștere, suferă alterări în adezivitate și produc enzime care pot degrada componentele matricei extracelulare. Acest lucru conduce la detașarea celulelor tumorale din tumoarea originală, infiltrarea în circulație prin nou formată vasculatură, migrația și extravazarea celulelor tumorale la situsuri distante favorabile unde ele pot forma colonii. A fost identificat un număr de gene ca fiind promotori sau supresori ale metastazei. De exemplu, supraexprimarea factorului neurotrofic derivat din celulele gliale (GDNF) și receptorul său tirozin kinază RET au fost corelate cu proliferarea cancerului și metastaza. Vezi, de exemplu, Zeng, Q. și colab. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64.

Termenul „metastază” este un termen cunoscut în domeniu și înseamnă formarea unei tumori suplimentare (de exemplu, o tumoare solidă) la un situs distant față de tumoarea primară la un subiect sau pacient, unde tumoarea suplimentară include aceleași celule canceroase sau similare ca tumoarea primară.

Exprimarea „cantitate eficientă” înseamnă o cantitate de compus care, când se administrează unui pacient care are nevoie de un astfel de tratament, este suficientă pentru a (i) trata o boală sau

tulburare asociate cu kinaza RET, (ii) atenua, ameliora, sau elimina unul sau mai multe simptome ale bolii particulare, afecțiunii, sau tulburării, sau (iii) întârzia debutul unuia sau mai multor simptome ale bolii particulare, afecțiunii, sau tulburării descrise aici. Cantitatea dintr-un compus cu Formula I care va corespunde cu o astfel de cantitate va varia depinzând de compusul particular, afecțiunea bolii și severitatea sa, identitatea (de exemplu, greutatea) pacientului care are nevoie de tratament, dar poate totuși fi determinată de rutină de către o persoană calificată în domeniu.

Când sunt utilizați ca farmaceutice, compușii cu Formula I pot fi administrați în formă de compoziții farmaceutice. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este dorit tratamentul local sau sistemic și de zona care trebuie să fie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membranele mucoasei incluzând livrarea intranasală, vaginală și rectală), pulmonară (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, incluzând prin nebulizator, intratraheală sau intranasală), orală sau parenterală. Administrarea orală poate include o formă de dozare formulată pentru administrare o dată zilnic sau de două ori zilnic (BID). Administrarea parenterală include intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intramuscular intraperitoneală sau prin injecție sau perfuzie; sau intracranială, de exemplu, administrare intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi în forma unei singure doze bolus, sau poate fi, de exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii convenționali farmaceutici, pe baza apoasă, de pulbere sau uleioasă și agenții de îngroșare pot fi necesari.

Sunt de asemenea furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic (excipienți). În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. În realizarea compozițiilor furnizate aici, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător în formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semisolid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi în formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții sterile injectabile, și pulberi sterile ambalate. Într-o realizare, compoziția este formulată pentru administrare orală. Într-o realizare, compoziția este formulată ca tabletă sau capsule.

Compozițiile cuprinzând un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia pot fi formulate într-o formă de dozare unitară, fiecare dozaj conținând de la aproximativ 5 până la aproximativ 1.000 mg (1 g), mai uzual aproximativ 100 mg până la aproximativ 500 mg, din ingredientul activ. Termenul „formă de dozare unitară” se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare pentru subiecții umani și alți pacienți, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ (adică, un compus pentru Formula I cum s-a prevăzut aici) calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

În unele realizări, compozițiile furnizate aici conțin de la aproximativ 5 mg până la aproximativ 50 mg de ingredient activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceasta înglobează compuși sau compoziții conținând aproximativ 5 mg până la aproximativ 10 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 15 mg, aproximativ 15 mg până la aproximativ 20 mg, aproximativ 20 mg până la aproximativ 25 mg, aproximativ 25 mg până la aproximativ 30 mg, aproximativ 30 mg până la aproximativ 35 mg, aproximativ 35 mg până la aproximativ 40 mg, aproximativ 40 mg până la aproximativ 45 mg, sau aproximativ 45 mg până la aproximativ 50 mg de ingredient activ.

În unele realizări, compozițiile furnizate aici conțin de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 500 mg de ingredient activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceasta înglobează compuși sau compoziții conținând aproximativ 50 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 200 mg, aproximativ 200 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 250 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 350 mg până la aproximativ 400 mg, sau aproximativ 450 mg până la aproximativ 500 mg de ingredient activ.

În unele realizări, compozițiile furnizate aici conțin de la aproximativ 500 mg până la aproximativ 1.000 mg de ingredientul activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceasta înglobează compuși sau compoziții conținând aproximativ 500 mg până la aproximativ 550 mg, aproximativ 550 mg până la aproximativ 600 mg, aproximativ 600 mg până la aproximativ 650 mg, aproximativ 650 mg până la aproximativ 700 mg, aproximativ 700 mg până la aproximativ 750 mg, aproximativ 750 mg până la aproximativ 800 mg, aproximativ 800 mg până la aproximativ 850 mg,

aproximativ 850 mg până la aproximativ 900 mg, aproximativ 900 mg până la aproximativ 950 mg, sau aproximativ 950 mg până la aproximativ 1.000 mg de ingredient activ.

În unele realizări, compușii furnizați aici pot fi administrați într-o cantitate care variază de la aproximativ 1 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg. În unele realizări, compusul furnizat aici poate fi administrat într-o cantitate de aproximativ 1 mg/kg până la aproximativ 20 mg/kg, aproximativ 5 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg, aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 40 mg/kg, aproximativ 15 mg/kg până la aproximativ 45 mg/kg, aproximativ 20 mg/kg până la aproximativ 60 mg/kg, sau aproximativ 40 mg/kg până la aproximativ 70 mg/kg. De exemplu, aproximativ 5 mg/kg, aproximativ 10 mg/kg, aproximativ 15 mg/kg, aproximativ 20 mg/kg, aproximativ 25 mg/kg, aproximativ 30 mg/kg, aproximativ 35 mg/kg, aproximativ 40 mg/kg, aproximativ 45 mg/kg, aproximativ 50 mg/kg, aproximativ 55 mg/kg, aproximativ 60 mg/kg, aproximativ 65 mg/kg, aproximativ 70 mg/kg, aproximativ 75 mg/kg, aproximativ 80 mg/kg, aproximativ 85 mg/kg, aproximativ 90 mg/kg, aproximativ 95 mg/kg, sau aproximativ 100 mg/kg. În unele realizări, o astfel de administrare poate fi o administrare o dată zilnic sau de două ori zilnic (BID).

Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg și este în general administrat într-o cantitate eficientă farmaceutică. Se va înțelege totuși că, cantitatea compusului administrat de fapt va fi uzual determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanțele relevante, incluzând afecțiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, răspunsul pacientului individual, și severitatea simptomelor pacientului.

Sunt furnizate aici truse farmaceutice utile, de exemplu, în tratamentul bolilor sau tulburărilor asociate cu RET, cancerului sau sindromului de colon iritabil (IBS), care includ unul sau mai multe recipiente conținând o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus furnizat aici. Astfel de truse pot include în plus, dacă se dorește, una sau mai multe dintre diferitele componente ale trusei farmaceutice convenționale, de exemplu, recipiente cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutici, recipiente suplimentare, după cum va fi cu ușurință evident celor calificați în domeniu. Instrucțiunile, fie ca inserturi sau ca etichete, care indică cantitățile componentelor ce urmează a fi administrate, instrucțiunile de administrare, și/sau instrucțiunile pentru amestecarea componentelor, pot fi de asemenea incluse în trusă.

O persoană calificată în domeniu va recunoaște că, ambele studii, in vivo și in vitro utilizând celule adecvate, cunoscute și acceptate în general și/sau modele pe animale sunt predictive pentru abilitatea unui compus de testat de a trata sau preveni o tulburare dată.

O persoană calificată în domeniu va recunoaște în plus că studiile clinice umane incluzând prima dată la om, variația dozei și eficacitatea studiilor, la pacienții sănătoși și/sau aceia care suferă de o tulburare dată, pot fi completate în conformitate cu metode bine cunoscute în domeniile clinic și medical.

Exemple

Următoarele exemple ilustrează invenția.

Exemple biologice

Exemplul A

Test de enzimă RET

Compușii cu Formula I au fost selectați pentru abilitatea lor de a inhiba kinaza RET de tip sălbatic și mutantă V804M utilizând tehnologia de testare CisBio's HTRF® KinEASE™-TK. Pe scurt, domeniul citoplasmatic RET uman recombinant marcat cu GST la N-terminal (aa capăt 658) de la Eurofins (0,25 nM RET; Catalog nr. 14-570M) sau domeniul citoplasmatic RET al mutantului V804M uman recombinant marcat cu GST la N-terminal (aa capăt 658) de la Millipore (0,25 nM enzimă; Catalog nr. 14-760) a fost incubat cu 250 nM biotină cu substrat TK (CisBio, o parte din Catalog nr. 62TK0PEC) și 1 mM ATP împreună cu compus de testat într-un tampon constând din 25 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 0,01% Triton X-100, și 2% DMSO într-un volum de 8 μL. Compușii au fost de obicei preparați într-o diluție serială de trei ori în DMSO și adăugați la testul pentru a da concentrația finală adecvată. După o incubare de 30 minute la 22°C, reacția a fost stinsă prin adăugarea a 8 μL de soluție de stingere conținând 31,25 nM Sa-XL665 și IX TK-ab-Cryptate în tampon de detecție HTRF (toate de la CisBio, o parte din Cat. nr. 62TK0PEC). După 1 oră de incubare la 22°C, extinderea reacției a fost determinată utilizând un cititor de placă multimod PerkinElmer EnVision printr-o detecție cu lungime de undă duală HTRF, și procentul de control (POC) a fost calculat utilizând un factor de emisie rațiometric. 100 POC a fost determinat neutilizând nici unul din compuși testați și 0 POC a fost determinat utilizând reacții de control prestinse. Valorile POC au fost ajustate la o curbă logistică cu 4 parametri, și IC₅₀ este definit ca concentrația de inhibitor la care POC egalează 50 pentru curba ajustată. Valorile IC₅₀ pentru compușii testați în acest test sunt furnizate în Tabelul 5.

Exemplul B

Test celular RET

Potența celulară a unui compus care inhibă kinaza RET a fost determinată în celulele HEK-293 care exprimă o proteină de fuziune Kif5b-RET. Pe scurt, celulele HEK-293 care exprimă o proteină de

fuziune Kif5b-RET au fost placcate la 50K celule/godeu în plăci acoperite cu poli-D-lizină cu 96 de godeuri, în ziua dinaintea testului. Celulele au fost incubate timp de 1 oră cu compus de testat în DMEM (mediu Eagle modificat de la Dulbecco) la o concentrație DMSO finală de 0,5%. Compușii au fost preparați de obicei într-o diluție serială de trei ori în DMSO și adăugați la test pentru a da concentrația finală adecvată. După 1 oră mediul a fost îndepărtat, celulele au fost fixate cu 3,8% formaldehidă timp de 20 min, spălate cu PBS, și permeabilizate timp de 10 min cu 100% metanol. Plăcile au fost apoi spălate cu PBS-0,05% Tween20, și blocate cu soluție de blocare LI-COR (LI-COR catalog # 927-40000) timp de 1 oră. Plăcile au fost spălate cu PBS-0,05% Tween20, apoi incubate cu anticorp anti-fosfo-RET(Tyr1062) (Santa Cruz catalog #sc-20252-R) și anticorp anti-GAPDH (catalog Millipore # MAB374) timp de 2 ore. Plăcile au fost spălate cu PBS-0,05%Tween20, și incubate cu anticorpi secundari anti-iepure 680 (Molecular Probes catalog nr. A21109) și anti-șoarece 800 (LI-COR catalog nr. 926-32210) timp de 1 oră. Toți anticorpii au fost diluați în LI-COR Block conținând 0,05% Tween. Plăcile au fost spălate cu PBS-0,05% Tween20, s-au adăugat 100 μ L PBS la fiecare godeu, și plăcile au fost citite pe un cititor de placă fluorescent LI-COR Aeries. Semnalul fosfo-RET a fost normalizat la semnalul GAPDH. 100 POC (procent de control) a fost determinat neutilizând nici unul din compușii testați și 0 POC a fost determinat utilizând 1 μ M al unui inhibitor de control. Valorile POC au fost ajustate la o curbă logistică cu 4 parametri. Valoarea IC₅₀ este punctul unde curba traversează 50 POC. Valorile IC₅₀ pentru compușii testați în acest test sunt furnizate în Tabelul 5.

Exemplul C

Test de mutant G810R RET

Potența unui compus care inhibă kinaza RET mutantă G810R a fost determinată utilizând tehnologia de testare CisBio's HTRF Kinease-TK. Testele au conținut RET mutant G810R produs la Array Biopharma, Inc. (1 nM enzimă - p1982 Lot. nr. 160713. Kinaza a fost incubată cu 250 nM biotină cu substrat TK (CisBio, o parte din Catalog # 62TK0PEC) și 1 mM ATP împreună cu compusul de testat într-un tampon constând din 25 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 0,01% Triton X-100, și 2% DMSO într-un volum de 8 μ L. Compușii au fost de obicei preparați ca diluție serială de trei ori în DMSO și adăugați la test pentru a da concentrația finală adecvată. După o incubare de 60 min la 22°C, reacția a fost stinsă prin adăugarea a 8 μ L de soluție de stingere conținând 31,25 nM Sa-XL665 și 1x TK-Ab-Cryptate în tampon de detecție HTRF (toate de la CisBio, o parte din cat # 62TK0PEC). După 1 oră de incubare la 22°C, extinderea reacției a fost determinată utilizând un cititor de placă multimod PerkinElmer EnVision prin detecție cu lungime de undă duală HTRF, și procentul de control (POC) a fost calculat utilizând un factor de emisie rațional. O sută POC a fost determinat neutilizând nici unul din compușii testați, și 0 POC a fost determinat utilizând reacții de control prestinse. O curbă logistică cu 4 parametri a fost ajustată la valorile POC ca o funcție de concentrația compusului, și valoarea IC₅₀ a fost punctul unde curba cel mai bine ajustată a traversat 50 POC.

Tabelul 5. IC₅₀ ale compușilor testați în testul din Exemplele A,B și C

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
9	18,8	24,6	9,8	128
10	61,2	264,4	163,8	N/A
27	15,3	50,4	8,3	636
29	15,5	54,6	8,4	613
31	75,8	316,4	137,9	N/A
35	8,4	17,3	2,7	133
36	8	20,2	6,3	N/A
37	16	39,3	4,7	N/A
38	13,3	22	3,6	N/A
40	18,5	70	16,8	632
41	80,2	248,9	48	N/A
42	6,7	13,6	1,5	N/A
43	12,2	21	5,4	N/A
44	20,7	108,2	31,6	195
45	6,3	20,9	2,9	37

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
46	14,5	44,5	11,2	N/A
47	13,7	34,8	4,2	64
52	20,1	49,7	2	N/A
53	14,4	27,9	1,3	N/A
54	10,8	21,1	1,2	N/A
55	22,9	70,7	3,4	N/A
56	13,9	35,9	1,2	N/A
57	14,8	94,5	12,5	N/A
58	68,6	692,1	153,1	N/A
59	74,3	401,5	170,7	N/A
60	50,5	194,2	93	N/A
61	22,4	97,5	17,8	N/A
62	13,4	31,9	1,7	92
63	66,5	511,9	150,1	N/A
64	19,2	69	10	628
65	9,1	45,7	6,1	N/A
66	9,1	27,5	1,5	N/A
67	21,6	49,9	11,4	N/A
68	19	64,8	13,3	N/A
69	14,9	49,7	11,7	N/A
70	16,4	46,4	10,1	N/A
71	74,6	586,8	80	N/A
72	14,7	46,2	2	N/A
73	16,3	49,1	1,9	N/A
74	11,5	57,4	10,3	N/A
75	24,6	50,2	4,7	N/A
76	23,9	77,6	54,9	N/A
77	16,5	33,3	3	N/A
78	25	34,5	2	280
79	43,3	105,7	6,3	755
80	13,9	25,9	2	N/A
81	11,2	27	2,6	N/A
82	61,3	250,6	58,5	N/A
83	34,2	79,6	6,8	1711
84	25,5	128,8	45,6	N/A
85	39,8	150,8	91,3	N/A
86	16,7	72,5	20	N/A
87	5,3	30,7	9,7	463
88	26,2	71	4,2	N/A
89	26,9	282,8	38,7	N/A

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
90	29,3	153,9	30,8	N/A
91	13,3	52,7	7,9	N/A
92	11,3	40,3	6,4	N/A
93	9,4	19	1,8	N/A
94	16,8	28,8	3,7	N/A
100	38	100,5	10,6	N/A
101	12,8	29,7	1,2	N/A
102	11,8	27,5	1	N/A
103	61,8	323,2	57,7	N/A
104	10,7	20,4	3,1	N/A
105	11,2	25	1,2	96
106	24,7	90,3	12,2	N/A
107	12,4	51,6	9,4	N/A
108	12,6	73,9	5,6	N/A
109	18,3	65,2	30	N/A
112	40,4	243,5	48,5	N/A
113	70,5	237,4	168,4	N/A
115	155,9	321,8	N/A	N/A
119	69,9	119,7	34,9	N/A
122	124,3	580,7	N/A	N/A
123	51,1	123,4	73,6	N/A
124	31,3	104,4	8,9	N/A
127	43,2	191,1	26,5	N/A
128	94,8	584,7	113,7	N/A
129	21,7	37,8	3,2	N/A
130	21	40,5	3,5	N/A
131	21	40,7	3,5	N/A
132	24,8	68,4	7,6	N/A
133	16	31,1	2,4	N/A
134	34,5	187,9	68,2	N/A
135	22,1	151,2	41,8	N/A
136	31,9	196,3	130,5	N/A
137	30,3	242,4	226,8	N/A
139	12,4	22,8	1,4	N/A
140	7,9	47	9,2	N/A
141	48,1	346,6	115,6	N/A
142	56	405,5	169,2	N/A
144	9,8	22,2	1,1	N/A
145	32,3	118,3	9,1	N/A
146	19,1	47,6	1,6	N/A

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
147	18,5	44,7	5,6	N/A
148	102,7	1153,6	N/A	N/A
149	131,8	1076,2	N/A	N/A
150	133,2	1117,3	N/A	N/A
151	39,5	129,6	77,2	N/A
152	49,9	163,6	106	N/A
153	230,6	2403,5	N/A	N/A
154	142,6	962,4	N/A	N/A
155	21,3	97,2	44,1	N/A
156	28,4	108	31	N/A
157	21,3	47,2	10,2	N/A
159	25,3	181,2	49,7	N/A
160	91	512,3	294,2	N/A
161	8,7	19,2	6,1	N/A
162	17,4	45,7	9,8	N/A
163	28,8	104,4	34,9	N/A
164	358,2	4281,1	N/A	N/A
165	14,6	60,1	37,6	N/A
166	1023,9	10000	N/A	N/A
167	16,7	39,3	9,2	N/A
168	5,8	14,6	5,2	N/A
169	8,2	35,3	13,7	N/A
170	44,3	260,8	162,6	N/A
171	29,3	134,2	89,7	N/A
172	338,7	3403,3	N/A	N/A
174	9,8	17,8	3,2	N/A
175	75,8	417,4	272,4	N/A
176	26,4	77,5	18,4	N/A
177	20,9	46	13,3	N/A
178	73,2	429,1	354,2	N/A
179	27,1	139	59,6	N/A
180	68,6	328,6	362,8	N/A
181	83,6	478	78,6	N/A
182	191,5	1299,6	N/A	N/A
183	15,4	41,2	23,4	N/A
184	40	379,3	271	N/A
185	10,4	93,9	50	N/A
186	15,5	68,9	25,4	N/A
187	5	15,2	8,3	N/A
188	13,7	75,5	44,6	N/A

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
189	9,2	35	36,7	N/A
192	12,9	50,5	27,3	N/A
193	21,1	73,8	26,2	N/A
194	70,3	585,5	165,6	N/A
197	45,3	316,2	179,3	N/A
201	10,5	22,7	4,5	165
202	11,6	26,5	18,9	181
203	9,2	68,3	23,3	N/A
204	82,3	813,1	N/A	495
205	10,7	62,1	6,5	275
206	13,8	91,1	44,2	N/A
207	18	92,7	27	496
208	20	87,2	23,9	N/A
209	11	141,8	36,3	N/A
210	19,7	272,8	94,7	1600
211	84	767,9	445,1	8099
212	19,2	69,4	12	286
213	16,3	137,4	34,3	N/A
214	21,4	38,4	14,2	N/A
215	30,2	272	110,6	N/A
224	14,4	84,5	14,5	N/A
226	16,9	152,4	20,9	N/A
227	18	140,5	26,5	N/A
228	33,5	411,4	64,8	N/A
229	10,3	213,5	140,45	N/A
231	12,8	56,9	7,6	N/A
233	10,5	44	5,3	N/A
234	15,1	49,8	5,2	N/A
235	26,9	155	32,1	N/A
236	30,3	132,7	22,4	N/A
237	23,9	74,7	12,6	1169
239	11,9	33,8	4,6	253
240	15,4	51	4,5	245
241	21,7	131	18,1	834
242	13,2	96,2	18,9	284
243	10,6	69,3	9,4	303
244	19,9	91,1	20,9	353
245	36,1	218,5	56,3	1675
246	38,5	299,6	85	3494
247	55,2	306	145,4	N/A

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
248	11,3	55,2	25,4	N/A
249	46,4	181,6	27,5	N/A
250	76,5	508,2	98,8	N/A
251	8,4	31,7	16,7	N/A
252	8	16,8	5,4	N/A
253	25,3	61,3	38,8	N/A
254	120,1	298,9	N/A	N/A
255	30,7	69,1	12,4	N/A
256	24,5	86,8	51,2	N/A
257	20,3	88,7	30,6	N/A
258	12,3	19,2	1,2	N/A
259	16,8	39,1	10,8	N/A
264	30,4	118,7	26,8	N/A
265	7,6	19,3	10,8	N/A
266	29,4	182,5	32,5	N/A
267	18,1	67,1	15,9	N/A
268	23,3	128,6	23,1	N/A
269	18,8	70,2	4,9	N/A
270	16,9	44,8	10,5	N/A
271	44,9	137,3	8,6	N/A
272	17,9	55,2	14,7	N/A
273	21,3	41,6	7,9	N/A
274	16,5	64,2	20,2	N/A
275	39,9	460,1	124,3	N/A
277	29,8	242,6	74,9	779
278	22,7	186,3	108,5	858
289	18	119,4	52,4	N/A
290	17,3	158,3	80,5	N/A
292	14,7	122,6	36,4	N/A
293	106,2	904,7	N/A	N/A
294	15,1	244,4	111,3	N/A
301	6,1	32,6	4,7	52
302	11,8	26,7	13,7	74
303	14,1	28,7	4,6	73
304	22,1	68,3	10,3	136
305	10,7	47,2	5,8	75
306	23,3	95,2	4,3	239
307	25,5	39,8	395,1	N/A
308	11,3	28,8	14,5	329
309	7,6	18,1	18	N/A

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
310	14,7	30,8	3,2	67
311	8,3	15,4	3,7	28
312	7,7	35,3	10	43
313	52,1	230,2	107,6	N/A
314	14,2	30,7	13,9	66
315	16,5	50,2	12	164
316	18,8	47,5	9,4	165
317	25,9	69,7	6,6	104
318	6,6	15,8	3,5	32
319	17,8	85,6	9,3	160
320	20,6	59,3	3,7	N/A
321	9,8	37,3	14,3	65
322	13,7	27,4	8,9	73
323	16,1	30,5	3,6	69
324	8,7	22	1,4	30
325	17,1	70,9	23,4	255
326	103,9	661,8	203,1	N/A
331	18,9	137,3	34,5	N/A
332	11	48,3	29,8	N/A
333	963,6	6081	N/A	N/A
336	16,6	88,9	30,8	241
337	391,6	1085,9	N/A	1000
339	726,9	2657,9	N/A	5804
340	12,9	33,5	2,2	92
341	7,6	12	4,4	21
342	12,4	32	7,6	58
343	15,1	50,4	20	80
350	21,7	185,6	43,4	N/A
354	53	542,9	137,6	N/A
358	7,6	41,3	7,6	38
359	10,9	56,9	7	123
360	88,9	833,3	277,9	N/A
361	11,7	74,4	9,2	90
362	4,4	16,9	4,7	19
363	5,5	22,7	3,3	35
364	104,8	972,1	N/A	N/A
373	29,7	233,8	116,5	N/A
379	8,8	21,8	4,8	54
383	21,5	43,4	18,3	62
384	5,7	14	2,6	22

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
389	13,4	26	1,3	124
390	11,1	37,2	4,3	63
391	6,7	10,6	2	21
398	230,7	2422,2	N/A	8419
399	26,1	56,9	4,1	319
400	13,7	36,6	8,2	189
401	19	33,6	2,9	109
402	11,7	18,5	3,2	71
403	22,3	37,1	2,1	182
404	12,2	31,2	20,7	94
405	8	28,2	12,7	N/A
406	12,2	54,9	19,1	73
407	14	47,5	19,7	42
408	30,2	239,8	72,6	N/A
409	8,9	12,7	3,3	N/A
410	8,7	14,3	3,9	N/A
411	150,2	1078,2	N/A	N/A
412	17,3	89,7	13,6	N/A
413	637	3424,7	N/A	5467
414	15,8	50,1	16,5	145
415	6,9	24	5,6	N/A
416	8,6	38,6	8,6	N/A
417	32	58	204,9	89
418	340,2	473,3	N/A	N/A
419	106,5	176,3	N/A	N/A
420	147,4	227,9	N/A	N/A
421	25,7	61,9	70,1	159
422	16,5	30,7	28,9	116
423	23,6	54,1	38,2	144
424	42,2	32,4	137,4	273
425	31,2	70,3	74	195
426	238,4	457	N/A	N/A
427	41,8	72,8	152,3	1122
428	47,5	104,2	141,5	N/A
429	56,2	222,5	745,3	4107
431	38,2	102	47,8	854
432	32,2	81,2	9,5	239
433	20,2	48,5	2,7	90
434	6,2	45,2	7,7	32
435	12,4	35,2	2,7	57

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
436	19,3	96,2	8,7	182
437	21,8	87,2	9,4	95
438	14,9	92,8	28,2	68
439	22	142,6	16,3	118
440	13,2	30	5	N/A
441	12,4	49,9	13,8	231
442	15	56,2	6,9	70
443	12,6	47,7	6,5	111
444	15,2	60,4	12,7	N/A
445	19,6	161,3	17,2	89
447	24,8	163	98,3	N/A
448	22,9	161,9	80,1	N/A
453	21,4	158,4	24,8	245
454	20,7	189,5	64,3	195
455	25,8	83,8	16,6	231
456	17,7	42,9	11,9	75
457	74,8	395	238,5	470
458	35,6	239,4	82,4	414
459	12,7	70	461,8	297
460	12,3	87,4	22,9	401
461	45,9	357,6	65,6	725
462	22,9	93	63,2	283
463	34,6	190,7	36,4	454
464	39,5	211,9	32,7	312
465	28,6	121,4	21,7	383
485	3,7	30,7	32,3	N/A
487	5,5	35,1	88	78
488	8,4	73	23,9	N/A
498	71,9	216,1	171,4	194
523	11,2	39,3	7,4	63
528	6,4	14,7	3	18
529	115,8	1111,9	N/A	698
570	7,2	28,9	6,5	44
571	8,9	55,3	5,3	48
597	6	13,6	2,2	25
598	10,9	59,1	10,2	48
599	17	35,8	4,8	94
616	23,6	67,9	10,9	N/A
625	105,1	718,3	N/A	3513
674	39,3	105,4	3,2	279

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
675	30,2	91	2,4	249
676	12,9	30,1	8	141
677	13,5	26,8	5	61
678	17,9	38,4	2,3	55
679	18	33,3	2,3	135
680	5,2	28,9	12	88
681	42,9	226,1	25,2	311
682	24,9	53,3	4,9	106
683	16,5	90,2	11,5	196
684	15,2	40,9	4,3	122
685	19,6	53,2	7,7	498
686	11	40,7	8,6	174
687	14,8	45,4	13,2	81
688	5	11,5	5,4	109
689	12,7	50,4	9	165
690	3,7	12,6	3,7	42
691	21,9	31,5	3	85
692	9,3	38,9	7,8	128
693	6	63,3	14,1	183
694	27,7	74,2	4,8	161
695	21,8	82,1	28,6	204
696	42,4	61	11,7	277
697	34,7	93	8,4	382
698	6,1	16	81,5	114
699	16	26,5	8,8	153
700	78,7	88,5	N/A	357
701	6,1	21,3	25,1	162
702	10,7	48,3	10,5	130
703	7,2	26,3	14,7	63
704	21,9	87,4	10,9	218
705	4,6	17,8	24,3	131
706	17	121,7	16,5	4540
707	9,1	36,3	11,6	59
709	11	32	8	83
710	53	517	103	467
711	6	11	3	26
712	20	191	29	315
713	17	276	90	284
714	32	303	103	747
715	34	132	66	158

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
717	23	473	268	1405
718	34	310	85	607
722	2	10	3	15
723	3	10	2	13
724	15	95	11	40
725	4	15	2	16
729	7	21	13	35
730	5	12	5	16
731	5	15	8	27
734	52	321	80	694
735	56	568	N/A	6169
736	53	993	N/A	10000
737	69	295	105	10000
738	40	304	18	10000
739	68	301	96	10000
740	43	320	119	8460
741	217	1315	N/A	5702
742	4	24	5	648
743	12	63	6	1119
744	40	218	36	1109
745	128	966	N/A	10000
746	28	97	15	1283
747	19	66	12	1490
748	14	81	12	1999
749	25	152	15	2584
750	42	212	23	4308
751	48	256	39	1530
752	143	2665	N/A	10000
753	13	72	7	943
754	7	73	16	543
755	143	1197	483	1305
756	6	50	22	81
757	19	537	41	2375
758	29	164	15	570
759	11	137	11	338
760	53	508	76	2594
761	18	134	13	394
762	12	116	11	239
763	22	124	16	3272
764	79	247	418	351

# Ex.	Enzimă RET (de tip sălbatic) IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (V804M) (nM)	IC ₅₀ a celulei pTYR1062 KIF5B-RET (nM)	IC ₅₀ a enzimei RET (G810R) (nM)
765	578	3799	N/A	10000
766	23	361	54	351
767	23	196	13	592
768	11	118	16	1984
769	12	162	36	6870
771	9	26	4	52
772	8	24	4	30
773	12	10000	9	10000
774	8	45	6	51
775	3	16	5	26
776	10	46	11	94
777	3	13	3	25
778	23	129	19	192
779	19	66	13	58
780	21	91	15	328
781	41	90	7	154
782	33	221	92	520
783	3	43	62	76
784	24	77	17	796
785	37	142	20	1475
786	48	179	13	965
787	22	60	8	541
788	23	93	9	983
789	23	159	8	1022
790	8	35	34	268
791	16	77	19	107
792	13	106	18	92
793	8	47	11	76
794	5	32	7	29
795	16	245	25	122
796	5	34	7	21
797	10	30	11	423
798	9	9	11	222
799	21	37	28	274
800	9	21	6	86
803	62	213	N/A	384
806	33	180	59	276
N/A = not disponibile				

Exemple sintetice
Sinteză de intermediari sintetici

Intermediar P1

**4-Bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril****Partea A: Preparare de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamină**

Etapa 1: Preparare de (mesitilsulfonil)oxicarbat de terț-butil. La 0°C, la o soluție de clorură de 2,4,6-trimetilbenzen-1-sulfonil (10,0 g, 45,72 mmol) și hidroxicarbat de terț-butil (6,088 g, 45,72 mmol) în MTBE (100 mL) s-a adăugat TEA (14,46 mL, 48,01 mmol) în picătură în timp ce s-a agitat. Suspensia rezultată a fost agitată la 0°C timp de 30 min suplimentare și apoi încălzită la temperatura ambiantă. Reacția a fost apoi diluată cu apă (100 mL), ajustată la pH 4 cu HCl 1N_(apos). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄), filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu inițial ca ulei gălbui, care după uscarea peste noapte sub vid înaintat a devenit un solid alb (12,89 g, randament 89%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,66 (br s, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 2: Preparare de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamină. La TFA (117 mL, 1521 mmol) la 0°C s-a adăugat încet (mesitilsulfonil)oxicarbat de terț-butil (39,0 g, 124 mmol) timp de 25 min. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore și apoi stins cu adăugare secvențială de gheață zdrobită și apă. Suspensia groasă rezultată a fost agitată viguros la temperatura ambiantă timp de 5 min. Fără a permite ca turta de filtru să devină uscată, solidele au fost colectate prin filtrare cu grijă în vid urmată de clătirea ulterioară cu apă (4 L) până când filtratul a atins pH 6 (precauție: există risc de explozie cu compusul uscat la temperatura ambiantă). Turta de filtru umedă a fost preluată în DCM (150 mL) și soluția bifazică rezultată a fost separată. Stratul DCM a fost uscat pe MgSO₄ timp de 30 min și apoi filtrat și clătit cu DCM (420 mL) pentru a furniza compusul din titlu ca 0,22 M soluție în DCM.

Partea B: Preparare de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 2,4,6-trimetilbenzensulfonat de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-iiu. La o soluție de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamină (Partea A, 26,6 g, 117 mmol) în DCM (570 mL) răcită la 0°C s-a adăugat 3-bromo-5-metoxipiridină (22,1 g, 117 mmol) în porții. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la 0°C apoi tratat cu 3-bromo-5-metoxipiridină suplimentară (250 mg, 1,39 mmol) și agitat timp de 2 ore suplimentare la 0°C. Amestecul de reacție a fost diluat cu Et₂O (600 mL), agitat la 0°C timp de 10 min și apoi filtrat în vid, clătit cu Et₂O (3 × 250 mL). După reducerea în volum cu aproximativ 1/3, filtratul a dat un precipitat suplimentar care a fost colectat prin filtrare. Ambele turte de filtru au fost uscate *in vid* pentru a furniza compusul din titlu (39,3 g, randament 83%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,25 (br s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 2: Preparare de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil și 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil. La o suspensie albă agitată magnetic de 2,4,6-trimetilbenzensulfonat de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-iiu (33,24 g, 82,42 mmol) în DMF (82 mL) la temperatura ambiantă s-a adăugat TEA (22,98 mL, 164,8 mmol), urmată de adăugarea în picătură de propiolat de etil (16,71 mL, 164,8 mmol). După agitarea viguroasă timp de 2 zile, reacția a fost stinsă încet prin adăugarea în porții cu agitare rapidă de apă cu gheață (820 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 min și apoi filtrat în vid. Solidele colectate au fost clătite cu apă și uscate cu aer, rezultând compușii din titlu ca un solid oranj într-un raport izomeric de aproximativ 4:1 (cu ¹H RMN) cu izomerul 6-Br ca izomer major (21 g). Amestecul izomeric umed solid (aproximativ 75% g/g) a fost utilizat direct în etapa 3 fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). Raportul regioizomeric a fost determinat prin deplasare chimică MeO în ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,98 (izomer 6-Br) vs. 3,83 (izomer 4-Br).

Etapa 3: Preparare de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (P1) și 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină. La amestecul izomeric de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil și 4-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil din etapa 2 (15 g, 50,1 mmol) s-a adăugat până la 48% HBr (114 mL) în timp ce s-a agitat, apoi s-a încălzit la 80°C timp de 90 min, urmat de agitare la temperatura ambiantă peste noapte. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid și clătită cu apă. Filtratul apos și turta de filtru au fost tratate în mod independent. Turta de filtru a fost preluată în MTBE și filtrată în vid pentru a îndepărta impuritățile insolubile. Filtratul MTBE a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat *in vid* pentru a da 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridină ca solid bej (aproximativ 98:2 6-/4- Br; 5,08 g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H). În mod independent, amestecul de reacție apos original filtrat a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost preluat în DCM (50 mL) și apoi filtrat pentru a îndepărta

solidele insolubile. Concentrația de filtrate DCM sub vid urmată de cromatografia pe siliciu (0 până la 50% EtOAc/hexani) au dat un al doilea lot de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (Intermediar P1) ca solid alb (spot R_f superior, 2,06 g), precum și compusul din titlu izomer minor 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (Intermediar P2) de asemenea ca solid alb (spot R_f inferior, 1,32 g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Eta 4: Preparare de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehidă: o soluție de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (5,0 g, 22 mmol) în DMF (220 mL) a fost răcită la 0°C și apoi tratată încet cu POCl_3 (6,2 mL, 66 mmol). Reacția a fost încălzită la temperatura ambiantă și agitată peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, stins cu apă (220 mL), și alcalinizat cu 6 M $\text{NaOH}_{(\text{apos})}$ la pH 9-10. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră și apoi filtrat în vid. Solidele au fost clătite secvențial cu apă și MTBE. Solidul colectat a fost suspendat în DCM (500 mL) și agitat într-o baie de sonicare timp de 30 min și apoi filtrat în vid. Filtratul a fost reținut, în timp ce turta de filtru a fost preluată în apă (300 mL) și extrasă cu DCM. Extractele organice, împreună cu filtratele DCM reținute, au fost combinate și uscate pe Na_2SO_4 anhidru, apoi filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza compusul din titlu (4,84 g, randament 86%). MS (apci), m/z = 256,9 (M+H).

Eta 5: Preparare de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehidă oximă. La o suspensie de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehidă (4,84 g, 19,0 mmol) în EtOH (253 mL) la temperatura ambiantă s-a adăugat apă (127 mL) și clorhidrat de hidroxilamină (1,98 g, 28,5 mmol). După agitare la 50°C peste noapte, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și concentrat *in vid*. Reziduul a fost suspendat în apă (150 mL) și apoi stins încet cu $\text{NaHCO}_{3(\text{apos})}$ saturat (30 mL). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, suspensia a fost filtrată în vid și turta de filtru clătită secvențial cu H_2O (500 mL) și MTBE (100 mL) pentru a da compusul din titlu ca amestec E/Z 2:1 (5,13 g, randament cantitativ), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z = 271,9 (M+H).

Eta 6: Preparare de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Amestecul E/Z de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehidă oximă (4,95 g, 18,33 mmol) în anhidridă acetică (172,9 mL, 1833 mmol) a fost agitat la 140°C timp de 25 ore, și apoi răcit la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost răcită suplimentar într-o baie cu gheață timp de 15 min și apoi filtrată în vid și clătită secvențial cu apă și MTBE pentru a furniza compusul din titlu (3,74 g, randament 81%). ^1H RMN (d^6 -DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Eta 7: Preparare de 4-Bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril: o suspensie de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (50,0 g, 198,4 mmol) în DCE (500 mL) a fost tratată cu AlCl_3 (79,34 g, 595,1 mmol). Sub o atmosferă de N_2 , amestecul rezultat a fost agitat 19 ore la 76°C, înainte de răcirea la temperatura camerei. Utilizând THF (1750 mL) ca solvent de clătire, amestecul de reacție a fost turnat într-o suspensie agitată mecanic de sulfat de sodiu decahidrat (10 echiv., 639 g) în THF (1000 mL). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost filtrată, și solidele au fost clătite cu THF suplimentar (2×250 mL). Filtratul a fost concentrat *in vid*, și solidul rezultat a fost uscat sub vid înaintat timp de 3 zile pentru a da compusul din titlu (46,18 g, randament 98%) de puritate suficientă pentru utilizare ulterioară. ^1H RMN (d^6 -DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (3, 1H).

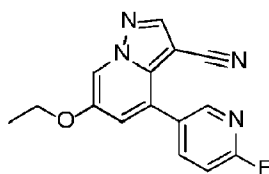
Intermediar P5



4-Bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P1; 4,0 g, 16,80 mmol) în DMA (100 mL) a fost tratată cu $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (7,0 g, 51 mmol) și iodoetan (2,0 mL, 25 mmol) și apoi agitată timp de 3 ore la 60°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și apoi stins cu 1:1 NH_4OH /apă. Suspensia rezultată a fost filtrată, și solidele au fost izolate pentru a furniza compusul din titlu (4,35 g, randament 97%) de puritate suficientă pentru utilizare ulterioară.

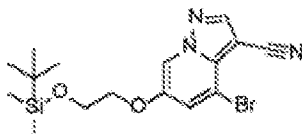
Intermediar P6



6-Etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Într-un vas de presiune, o soluție de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P5**; 500 mg, 1,88 mmol) în dioxan (9,40 mL) a fost tratată secvențial cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (629 mg, 2,82 mmol), Pd(PPh₃)₄ (217 mg, 0,188 mmol) și 2 M Na₂CO_{3(a)} (4,70 mL, 9,40). Amestecul rezultat a fost stropit cu Ar_(g) și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul a fost agitat 8 ore la 90°C, și apoi peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (25-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (500 mg, randament 94%). MS (apci) m/z = 283,1 (M+H).

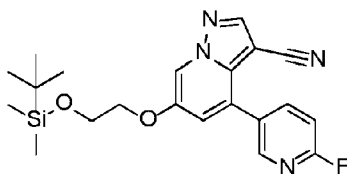
Intermediar P25



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

Un amestec de (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilan (451 μL, 2,10 mmol), 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 500 mg, 2,10 mmol) și K₂CO_{3(s)} (871 mg, 6,30 mmol) în DMF (10,5 mL) a fost agitat timp de 1 zi la 50°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă și saramură. Extractele organice rezultate au fost purificate direct prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc/hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (420 mg, randament 49%).

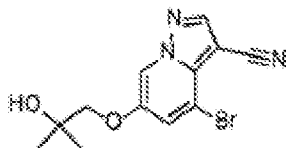
Intermediar P26



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

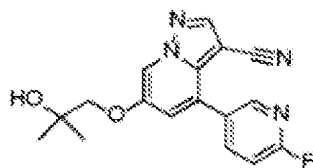
Într-un vas de presiune, o soluție de 4-bromo-6-(2-((tertbutildimetilsilil)oxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P25**; 420 mg, 1,06 mmol) în dioxan (10,6 mL) a fost tratată secvențial cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (355 mg, 1,59 mmol), Pd(PPh₃)₄ (61,2 mg, 0,530 mmol) și 2 M Na₂CO_{3(a)} (2,65 mL, 5,30). Amestecul rezultat a fost stropit cu Ar_(g) și vasul a fost etanșat. Amestecul a fost agitat 8 ore la 90°C, și apoi peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL) și saramură (10 mL), apoi au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-15% MeOH în DCM as eluent de gradient) pentru a da compusul impur din titlu. Materialul impur a fost resupus la cromatografie pe siliciu (0-50% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (351 mg, randament 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆-) δ: 8,81 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,25 (td, 1H, J=7,8, 2,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,38 (dd, 1H, J=7,8, 2,3 Hz), 4,21 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,97 (t, 2H, J=4,7 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Intermediar P41



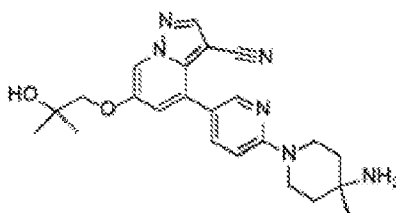
4-Bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Într-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 10,0 g, 42,0 mmol) și K₂CO_{3(s)} (17,4 g, 126 mmol) în DMF (50 mL) a fost tratat cu 2,2-dimetiloxiran (36,9 mL, 420 mmol). După etanșarea vasului, amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 ore la 60°C, apoi timp de 12 ore la 85°C. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. Amestecul la temperatura camerei a fost turnat în apă (400 mL), apoi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată *in vid* și turta de filtru a fost clătită cu apă. Solidele au fost colectate și uscat *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (11 g, randament 84%).

Intermediar P42**4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

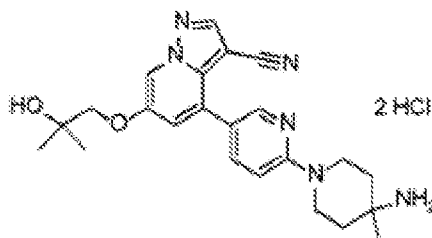
Un amestec de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P41**; 10,0 g, 32,2 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (10,8 g, 48,4 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (1,12 g, 0,967 mmol) în dioxan (200 mL) a fost tratat cu 2 M Na₂CO₃(após) (64,5 mL, 129 mmol). Amestecul rezultat a fost stropit cu Ar_(g), apoi agitat timp de 12 ore la 85°C sub o atmosferă de N_{2(g)}. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost turnat în apă rece (1,5 L). PH-ul amestecului a fost ajustat până la aproximativ pH 6 cu adăugarea de 10% acid citric. După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost filtrată în vid.

Solidele au fost colectate și uscate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (10 g, randament 95%).

Intermediar P46**4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Eta 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. O soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 100 mg, 0,306 mmol) în DMA (2,04 mL) a fost tratată secvențial cu (4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (98,5 mg, 0,460 mmol) și DIEA (107 μL, 0,613 mmol). Amestecul rezultat a fost stropit cu Ar_(g), apoi agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și spălat cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (22,4 mg, randament 50%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

Eta 2: Preparare de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (160 mg, 0,307 mmol) în DCM (1,54 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL, 13,8 mmol). După agitare timp de 30 min la temperatura ambiantă, amestecul a fost tratat cu TFA suplimentar (1 mL) și agitat 1 oră suplimentară la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluant de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (110 mg, randament 85%). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

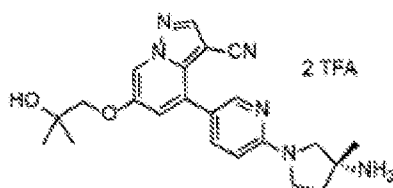
Intermediar P48**Diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Eta 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. O soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P42**; 2,535 g, 7,768 mmol) în DMSO (6,1 mL) a fost tratată secvențial cu (4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (1,998 mg, 9,322 mmol) și DIEA (4,06 mL, 23,3 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost turnat în 80 mL apă și diluat cu 80 mL heptan și agitat timp de 1 oră. Suspensia a fost filtrată și solidele au fost clătite cu 25 mL apă apoi 25 mL heptan. Solidele izolate au fost uscate sub vid timp de 18 ore pentru a da compusul din titlu (4,04 g, randament 99,9%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 521,3$ (M+H)

Etapă 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (4,04 g, 7,76 mmol) în DCM (20 mL) a fost răcită la 0°C. Reacția a fost tratată cu TFA (5,98 mL) și lăsată să se încălzească la RT. După agitare timp de 30 min la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (20 mL) și răcit la 0°C și apoi tratat cu acid clorhidric, 5 până la 6N soluție în 2-propanol (15,5 mL, 77,5 mmol) și agitat timp de 15 min la 0°C. Reacția a fost diluată cu 20 mL MTBE, filtrată, și solidele au fost clătite cu 20 mL MTBE: MeOH 1:1. Solidele izolate au fost uscate sub vid pentru a furniza curat compusul din titlu (3,37 g, randament 88%). MS (apci) $m/z = 421,2$ (M+H).

Intermediar P49



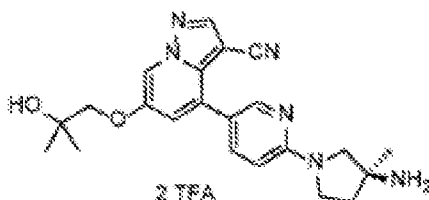
Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (R)-4-(6-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de (R)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)carbamate de terț-butil. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P42**; 750 mg, 2,30 mmol) și acid (R)-(3-metil-pirolidin-3-il)-carbamic al esterului HCl de terț-butil (644 mg, 3,22 mmol) în DMSO (4,6 mL) s-a adăugat DIEA (1,2 mL, 6,89 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 12 ore la 90°C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat în apă rece și agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Suspensia a fost filtrată și solidele au fost clătite cu apă. Solidele izolate au fost uscate sub vid timp de 48 ore pentru a da compusul din titlu (1,05 g, randament 90%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 507,3$ (M+H)

Etapă 2: Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (R)-4-(6-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (R)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)carbamate (1,05 g, 2,07 mmol) în 3 mL DCM a fost tratată cu TFA (3 mL, 39 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost diluat cu DCM (4 mL) și toluen (1 mL) și agitat la temperatura ambiantă timp de 15 min. Amestecul a fost concentrat *in vid* și uscat sub vid timp de 2 zile pentru a da compusul din titlu cu randament cantitativ. MS (apci) $m/z = 407,3$ (M+H).

Intermediar P50



Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (S)-4-(6-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

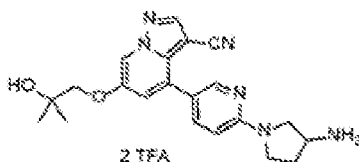
Etapă 1: Preparare de (S)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)carbamate de terț-butil. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P42**; 700 mg, 2,15 mmol) și ester terț-butilic de HCl al acidului (S)-(3-Metil-pirolidin-3-il)-carbamic (601 mg, 3,0 mmol) în DMSO (4,3 mL) s-a adăugat DIEA (1,1 mL, 6,44 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 12 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat în apă rece și agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Suspensia a fost filtrată și solidele au

fost clătite cu apă. Solidele izolate au fost uscate sub vid timp de 48 ore pentru a da compusul din titlu (950 mg, randament 87%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 507,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (S)-4-(6-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (S)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (950 mg, 1,88 mmol) în 3 mL DCM a fost tratată cu TFA (3 mL, 39 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost diluat cu DCM (4 mL) și toluen (1 mL) și agitat la temperatura ambiantă timp de 15 min. Amestecul a fost concentrat *in vid* și uscat sub vid timp de 2 zile dând compusul din titlu cu randament cantitativ. MS (apci) $m/z = 407,2$ (M+H).

Intermediar P51



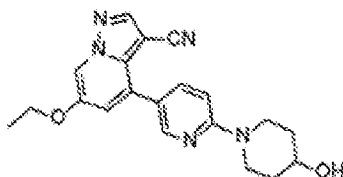
Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3-aminopirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(Intermediar P42; 850 mg, 2,60 mmol) și 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirolidin (679 mg, 3,65 mmol) în DMSO (5,2 mL) s-a adăugat DIEA (1,36 mL, 7,81 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 12 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat în apă rece și agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Suspensia a fost filtrată și solidele au fost clătite cu apă. Solidele izolate au fost uscate sub vid timp de 48 ore pentru a da compusul din titlu (1,26 g, randament 98%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 493,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3-aminopirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (950 mg, 1,88 mmol) în 3 mL DCM a fost tratată cu TFA (3 mL, 39 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost diluat cu DCM (4 mL) și toluen (1 mL) și agitat la temperatura ambiantă timp de 15 min. Amestecul a fost concentrat *in vid* și uscat sub vid timp de 2 zile dând compusul din titlu cu randament cantitativ. MS (apci) $m/z = 393,2$ (M+H).

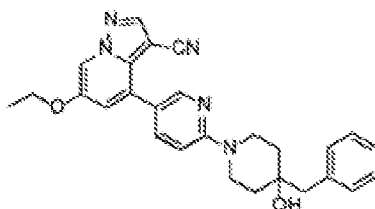
Intermediar P52



6-etoxi-4-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P6, 0,500 g, 1,77 mmol) în DMSO (3,5 mL) s-au adăugat TEA (0,741 mL, 5,31 mmol) și piperidin-4-ol (269 mg, 2,66 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 5 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață. Solidul rezultat au fost izolat prin filtrare *in vid* pentru a da compusul din titlu (501 mg, 1,38 mmol, randament 77,8%). MS (apci) $m/z = 364,2$ (M+H).

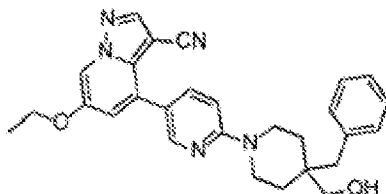
Intermediar P53



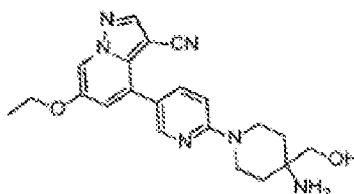
4-(6-(4-benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P6**, 30 mg, 0,106 mmol) în DMA (0,5 mL) s-au adăugat TEA (0,044 mL, 0,319 mmol) și 4-benzilpiperidin-4-ol (40,7 mg, 0,213 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NH₄Cl_(apoasă) saturată apoi cu apă. Spălările apoase combinate au fost extrase suplimentar cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (30-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (39 mg, 0,0860 mmol, randament 80,9%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Intermediar P55**4-(6-(4-benzil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 100,5 mg, 0,3560 mmol) în DMSO (3 mL) s-au adăugat clorhidrat de (4-benzilpiperidin-4-il)metanol (151,5 mg, 0,6267 mmol) și carbonat de cesiu (812,0 mg, 2,492 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și NH₄Cl_(apoasă) saturată. Straturile apoase combinate au fost extrase cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (118,2 mg, 0,2528 mmol, randament 71,00%). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

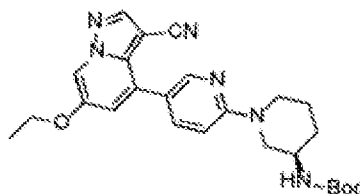
Intermediar P56**4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Eta 1: Preparare de 4-((terț-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil. La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 303,4 mg, 1,075 mmol) în DMSO (21,50 mL) s-au adăugat ester metilic al acidului 4-N-Boc-amino-piperidin-4-carboxilic (416,5 mg, 1,612 mmol) și carbonat de potasiu (297,1 mg, 2,150 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C timp de 72 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (76,7 mg, randament 13,7%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 521,2 (M+H).

Eta 2: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamate de terț-butil. La o soluție de borohidru de litiu (0,0120 mL, 0,365 mmol) în THF (0,912 mL) s-a adăugat 4-((terț-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil (47,5 mg, 0,0912 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu saramură. Extractul organic a fost uscat pe MgSO_{4(s)} anhidru și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu ca produs brut (65,9 mg), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

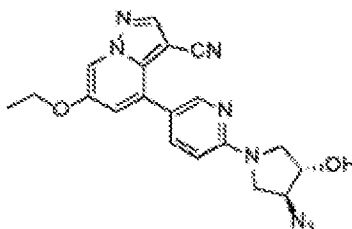
Eta 3: Preparare de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamate de terț-butil (65,9 mg, 0,134 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (0,2 mL, 2,68 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt 30 min apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost preluat în DCM și spălat cu Na₂CO₃ saturată. Frațiunea apoasă a fost extrasă cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (35,6 mg, randament 68%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Intermediar P57

**(R)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il) carbamat de terț-butil**

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril
 5 **(Intermediar P6**, 0,147 g, 0,521 mmol) în DMSO (1 mL) s-au adăugat (R)-piperidin-3-ilcarbamat de terț-butil (209 mg, 1,04 mmol) și carbonat de potasiu (216 mg, 1,56 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110°C timp de 72 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și stins cu NH₄Cl saturat și extras în DCM suplimentar. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (100 mg, 0,216 mmol, randament 41,5%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Intermediar P58

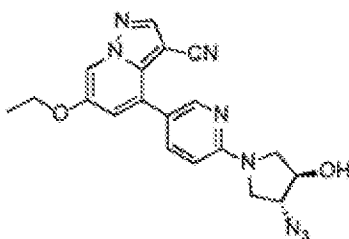
**4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril**

Etapa 1: Preparare de 3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-carboxilat de (3S,4S)-terț-butil. O soluție de
 15 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-carboxilat de terț-butil (15,42 g, 83,25 mmol), clorură de (R)-N,N'-Bis(3,5-Di-terț-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexandiaminocrom(III) (0,5904 g, 0,8325 mmol), carbonat de potasiu (13,81 g, 99,90 mmol), și azidotrimetilsilan (12,79 mL, 91,58 mmol) a fost stropită cu azot și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu gel de siliciu (30 g) și apă (2 mL) și agitat la rt timp de 72 ore suplimentare. Soluția a fost filtrată printr-un strat de Celite® și concentrată *in*
 20 *vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-50% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (18,5 g, 81,05 mmol, randament 97,36%) de puritate suficientă pentru etapa 2.

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de (3S,4S)-4-azidopirolidin-3-ol. O soluție de (3S,4S)-3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (0,500 g, 2,19 mmol) în DCM (2,19 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (4,5 mL, 27 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 4 ore, timp în care amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,440 g, 2,19 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 129,1 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,300 g, 1,06 mmol) în DMSO (2 mL) s-au adăugat N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (3,70 mL, 21,3 mmol) și diclorhidrat de (3S,4S)-4-azidopirolidin-3-ol (0,427 g, 2,13 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 24 pre. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl (apoasă) saturată și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin
 30 cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,220 g, 0,564 mmol, randament 53,0% în două etape). MS (apci) m/z = 391,15 (M+H).

Intermediar P59



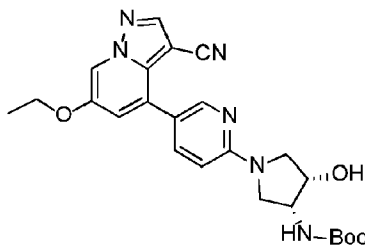
4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-carboxilat de (3R,4R)-terț-butil. O soluție de 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-carboxilat de terț-butil (15,42 g, 83,25 mmol), clorură de (1S,2S)-(-)-[1,2-Ciclohexandiammo-N,N'-bis(3,5-di-t-butilsaliciliden)]crom (III) (1,181 g, 1,665 mmol), și azidotrimetilsilan (12,79 ml, 91,58 mmol) a fost stropită cu azot și agitată la rt timp de 24 ore. La aceasta s-a adăugat carbonat de potasiu (13,81 g, 99,90 mmol) în MeOH (100 mL), și amestecul de reacție a fost agitat 5 ore suplimentare la rt. Soluția a fost filtrată printr-un strat de Celite® și concentrată *in vid*. Reziduul a fost preluat în EtOAc și apă. Frațiunea apoasă a fost extrasă cu EtOAc, și extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu NaHCO₃(apos) saturat, apă, și saramură. Ele au fost uscate pe MgSO₄(s) anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20% EtOAc în hexani ca eluent) pentru a da compusul din titlu (18,5 g, 81,05 mmol, randament 97,36%) de puritate suficientă pentru etapa 2.

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de (3R,4R)-4-azidopirolidin-3-ol. O soluție de (3R,4R)-3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (0,500 g, 2,19 mmol) în DCM (2,19 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (4,5 mL, 27 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 4 ore, timp în care amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,440 g, 2,19 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 129,1 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxi-pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,300 g, 1,06 mmol) în DMSO (2 mL) s-au adăugat N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (3,70 mL, 21,3 mmol) și diclorhidrat de (3R,4R)-4-azidopirolidin-3-ol (0,427 g, 2,13 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl(aaposă) saturată și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,205 g, 0,525 mmol, randament 49,4% în două etape). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

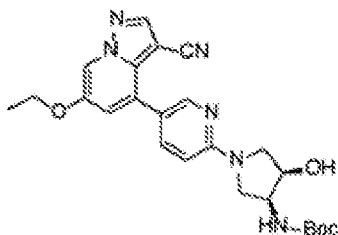
Intermediar P60



((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de terț-butil

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,215 g, 0,762 mmol) în DMSO (1,5 mL) s-au adăugat N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (0,663 mL, 3,81 mmol) și ((3R,4S)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de terț-butil (0,231 g, 1,14 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl(aaposă) saturată și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,347 g, 0,747 mmol, randament 98,1%). MS (apci) m/z = 465,3 (M+H).

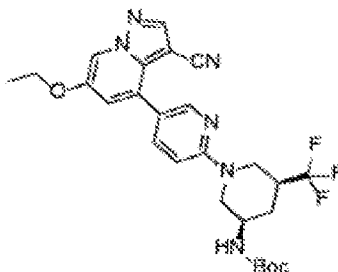
Intermediar P61



((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de tert-butil

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,215 g, 0,762 mmol) în DMSO (1,5 mL) s-au adăugat N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (0,663 ml, 3,81 mmol) și ((3S,4R)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de tert-butil (0,231 g, 1,14 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{apoasă})}$ saturată și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,284 g, 0,611 mmol, randament 80,3%). MS (apci) $m/z = 465,2$ (M+H).

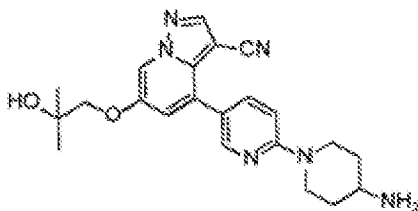
Intermediar P62



((3R,5S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)carbamate de tert-butil

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,060 g, 0,21 mmol) în DMSO (0,4 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (0,15 g, 1,1 mmol) și ((3R,5S)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)carbamate de tert-butil (0,171 g, 0,638 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{apoasă})}$ saturată și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0538 g, randament 47,7%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 531,2$ (M+H).

Intermediar P64

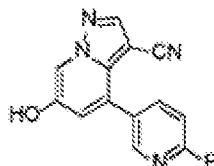


4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamate de tert-butil. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 205 mg, 0,628 mmol) și piperidin-4-ilcarbamate de tert-butil (252 mg, 1,26 mmol) în DMA (2,09 mL) s-a adăugat DIEA (549 μL , 3,14 mmol). Reacția a fost agitată 2 ore la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 319 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 507,20$ (M+H).

Etapă 2: Preparare de 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (319 mg, 0,63 mmol) în DCM (3,15 mL) s-a adăugat TFA (3,14 mL, 40,9 mmol). Reacția a fost agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Reacția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în DCM și purificat utilizând cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (37 mg, randament 53%) MS (apci) *m/z* = 407,2 (M+H).

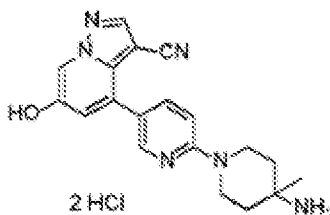
Intermediar P66



4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Într-un vas de presiune, o soluție de 4-bromo-6-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 15,4 g, 64,7 mmol) în dioxan (320 mL) a fost tratată secvențial cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (15,2 g, 67,9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (3,74 g, 3,23 mmol) și 2 M Na₂CO_{3(aq)} (97 mL, 194 mmol). Amestecul rezultat a fost stropit cu Ar_(g) și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul a fost agitat 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu MTBE și extras cu 1 M NaOH. Straturile apoase combinate au fost extrase cu MTBE. Straturile apoase combinate au fost acidulate la pH 4 cu 4 M HCl. Suspensia a fost filtrată și spălată cu apă pentru a furniza curat compusul din titlu (14,8 g, randament 72%). MS (apci) *m/z* = 253,1 (M-H) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, 1H), 8,41-8,40 (d, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,31-7,30 (d, 1H).

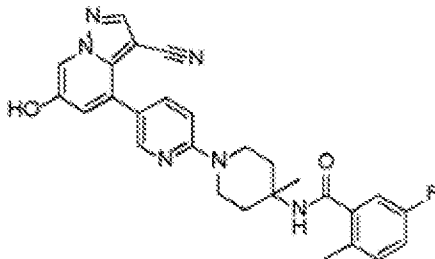
Intermediar P67



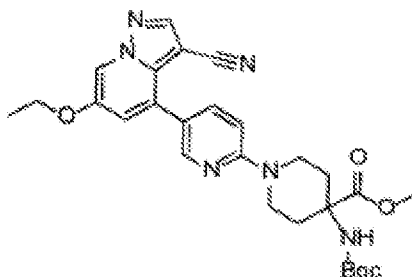
Diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P66**; 3,0 g, 9,44 mmol) și 4-metilpiperidin-4-ilcarbamate de *tert*-butil (2,83 mg, 13,2 mmol) în DMSO (12 mL) s-a adăugat DIEA (4,93 mL, 28,3 mmol). Reacția a fost agitată 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat în apă și acidulat la pH 5 utilizând o soluție 10% de acid citric și a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă. Suspensia a fost filtrată și precipitatul a fost clătit cu apă. Solidele izolate au fost dizolvate în 4:1 DCM:IPA și uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu (5-75% EtOAc în DCM) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 4,23 g) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) *m/z* = 449,3 (M+H)

Etapă 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de (1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (acceptat 4,23 g, 9,44 mmol) în MeOH (30 mL) s-a adăugat HCl (5-6 N soluție în 2-propanol, 28,3 mL, 142 mmol). Reacția a fost agitată timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost diluată cu MTBE (30 mL) și agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Suspensia a fost filtrată și spălată cu MTBE (50 mL) pentru a furniza curat compusul din titlu (2,18 g, randament 55% în două etape) MS (apci) *m/z* = 349,2 (M+H).

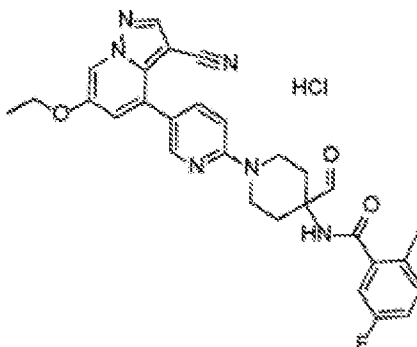
Intermediar P68**N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă**

- La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67**; 503 mg, 1,19 mmol), acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (552 mg, 3,58 mmol), și HATU (1,36g, 3,58 mmol) în DMSO (5 mL) s-a adăugat DIEA (1,7 mL, 9,55 mmol). Reacția a fost agitată 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu THF (4 mL) și tratat cu NaOH (5,97 mL, 11,9 mmol) și agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. PH-ul a fost ajustat la pH 5 cu AcOH și apoi extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu (50-100% Hexani to EtOAc) pentru a da compusul din titlu (534 mg, randament 92%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z= 485,2 (M+H).

Intermediar P69

- 4-((terț-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil**

- La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,700 g, 2,480 mmol) în DMSO (4,96 mL) s-au adăugat DIEA (1,296 mL, 7,439 mmol) și 4-((terț-butoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilat de metil (0,8968 g, 3,472 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins apă și extras în EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturată_(apoasă), uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (1,003 g, 1,927 mmol, randament 77,69%). MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

Intermediar 70

- N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă**

Etapă 1: Preparare de 4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil. O soluție de 4-((terț-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil

(**Intermediar P69**, 0,8 g, 1,5 mmol) în DCM a fost tratată cu TFA. Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore, apoi concentrat *in vid.* S-a adăugat HCl în iPrOH (6N) la amestec pentru a precipita produsul. Suspensia a fost agitată la RT timp de 1 oră apoi concentrată, rezultând compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,65 g, 1,5 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 421,25$ (M+H).

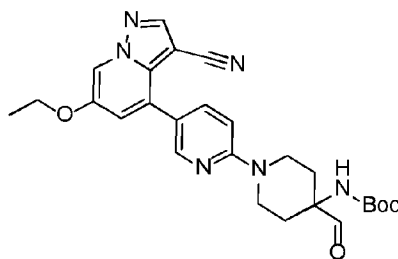
Etapă 2: Preparare de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)piperidin-4-carboxilat de metil. La o soluție de 4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil (0,65 g, 1,5 mmol) în DCM (31 mL) s-au adăugat acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (0,36 g, 2,3 mmol) și HATU (0,88 g, 2,3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră, timp în care s-a adăugat o cantitate catalitică de DMAP. Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 1 oră, apoi răcit la RT și purificat direct prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în Hexani apoi 1-10% MeOH în CHCl₃ ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,8g, 1,4 mmol, randament 93% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 557,2$ (M+H).

Etapă 3: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă. La o soluție de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)piperidin-4-carboxilat de metil (750 mg, 1,35 mmol) în THF (26,949 mL) la 0°C s-a adăugat borohidruură de litiu (117 mg, 5,39 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu o soluție apoasă 10% de acid citric. Extractul organic a fost uscat și concentrat *in vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în Hexani apoi 1-10% MeOH în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (700 mg, 1,32 mmol, randament 98,3%) de puritate suficientă pentru etapa 4. MS (apci) $m/z = 529,1$ (M+H).

Etapă 4: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (100 mg, 0,189 mmol) în DCM (0,946 mL) la 0°C s-a adăugat 3-oxo-115-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triiltriacetat (201 mg, 0,473 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la rt și agitat la aceea temperatură timp de 1 oră, timp în care s-a adăugat 3-oxo-115-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triiltriacetat (201 mg, 0,473 mmol) suplimentar. Amestecul de reacție a fost agitat la rt 15 min suplimentare, apoi stins cu EtOAc și NaHCO₃(apos) saturat. Extractul organic a fost spălat cu Na₂S₂O₃(apos), uscat, și concentrat *in vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în Hexani apoi 1-10% MeOH în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (358 mg, randament 55,3%). MS (apci) $m/z = 527,15$ (M+H).

Intermediar P71

(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il) carbat de terț-butil

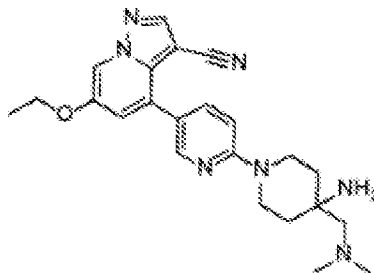


Etapă 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbat de terț-butil. La o soluție de 4-((terț-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil (**Intermediar P69**, 1,00 g, 1,92 mmol) în THF (12,8 mL) la 0°C s-a adăugat borohidruură de litiu (0,167 g, 7,68 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să ajungă la rt și a fost agitat la această temperatură timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă, și solidele reziduale au fost îndepărtate prin filtrare. Filtratul a fost extras cu EtOAc, și extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturată (apoasă). Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru și concentrate *in vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu

(0,832 g, 1,69 mmol, randament 87,9%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (0,832 g, 1,69 mmol) în THF (16,9 mL) s-a adăugat 3-oxo-115-benzo[d][1,2]iodaxol-1,1,1(3H)-triiltriacetat (0,832 g, 1,69 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore apoi a fost stins cu apă. Amestecul a fost extras cu EtOAc, și extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturată_(apoasă). Extractele organice au fost concentrate *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,594 g, 1,21 mmol, randament 71,7%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Intermediar P72

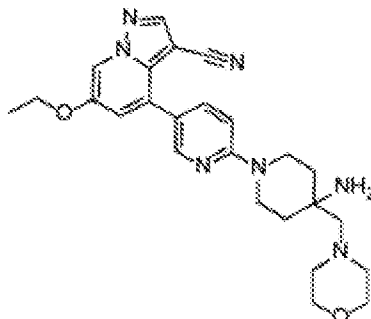


4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. La un amestec de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (0,594 g, 1,21 mmol) în DCM (0,077 mL) s-au adăugat clorhidrat de dimetilamină (0,197 g, 2,42 mmol) și DIEA (0,443 mL, 2,54 mmol). Acest amestec a fost agitat la rt timp de 15 min, apoi s-a adăugat încet triacetoxiborohidru de sodiu (0,385 g, 1,82 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore apoi a fost stins cu apă. Soluția a fost extrasă cu EtOAc, și extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturată_(apoasă). Extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru și concentrate *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,181 g, 0,348 mmol, randament 28,8%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (0,181 g, 0,348 mmol) în DCM (0,02 mL) a fost tratat cu TFA (0,0268 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, resuspendat în DCM, și spălat succesiv cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru și concentrată *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,145 g, 0,346 mmol, randament 99,2%). MS (apci) m/z = 420,3 (M+H).

Intermediar P73



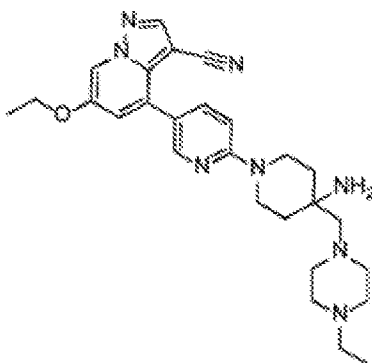
4-(6-(4-amino-4-(morfolinometyl)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometyl)piperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil

(**Intermediar P71**, 400 mg, 0,815 mmol) în DCM (4,077 mL) s-au adăugat morfolină (0,07703 mL, 0,815 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (346 mg, 1,63 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 72 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate succesiv cu NaHCO₃(apoasă) saturată și NaCl saturată(aapoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 458 mg, 0,815 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 562,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-amino-4-(morr)holinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)carbamate de terț-butil (458 mg, 0,815 mmol) în DCM (0,815 mL) a fost tratată cu TFA (0,0628 mL, 0,815 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu 4:1 DCM/IPA și apă. Amestecul a fost spălat succesiv cu NaHCO₃(apoasă) saturată și NaCl saturată(aapoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (135 mg, 0,292 mmol, randament 35,9% în două etape). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

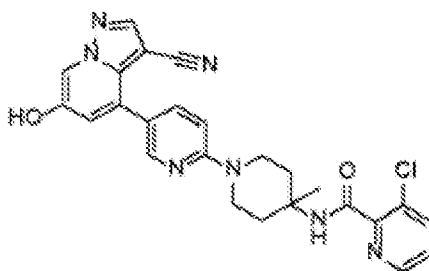
Intermediar P74



4-(6-(4-amino-4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)piperidin-4-il)carbamate de terț-butil (**Exemplul 379**, 0,149 g, 0,253 mmol) în DCM (0,0163 mL) a fost tratată cu HCl în IPA (0,00769 mL, 0,253 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt apoi stins cu DCM și Na₂CO₃(apoasă) saturată. Extractul organic a fost uscat pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrat, apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,124 g, 0,253 mmol). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

Intermediar P75

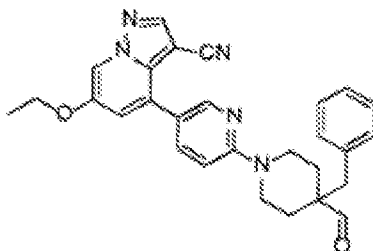


3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67**; 256 mg, 0,608 mmol), acid 3-cloropicolinic (287 mg, 1,82 mmol), și HATU (294 mg, 1,82 mmol) în DMSO (3 mL) s-a adăugat DIEA (0,74 mL, 4,25 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (10 mL) și spălat cu apă (10 mL) și 4:1 AcOH:apă (10 mL) și apoi extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu 4:1 AcOH:apă și apoi saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost diluat cu THF (4 mL) și 2M NaOH (6 mL). Soluția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în DCM (2mL) și purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost resuspendată în DCM și trecută printr-o rășină PI-HCO₃ pentru a elua produsul

fără baze. Eluenții organici au fost concentrați *in vid* și recristalizați utilizând DCM/Hexani pentru a da compusul din titlu (226 mg, randament 76%). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Intermediar P77



4-(6-(4-benzil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

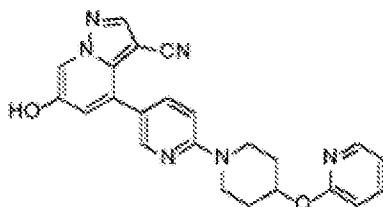
5 Etapa 1: Preparare de 4-(6-(4-benzil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 100,5 mg, 0,3560 mmol) în DMSO (3 mL) s-au adăugat clorhidrat de (4-benzilpiperidin-4-il)metanol (151,5 mg, 0,6267 mmol), și carbonat de cesiu (812,0 mg, 2,492 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura

10 ambientă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat succesiv cu apă și NH_4Cl (apoasă) saturată. Frațiunile apoase au fost extrase cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru apoi purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (118,2 mg, 0,2528 mmol, randament 71,00%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

15 Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-benzil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de 4-(6-(4-benzil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (51,3 mg, 0,110 mmol) în DCM (1,5 mL) a fost tratată cu 3-oxo-115-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triltriacetat (93,1 mg, 0,219 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extras cu DCM.

20 Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (46,7 mg, 0,100 mmol, randament 91,4%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 466,3 (M+H).

Intermediar P78



6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

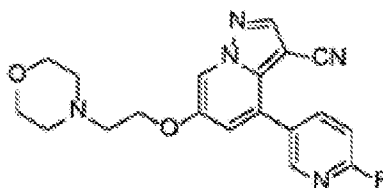
25 Etapa 1: Preparare de 2-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină. La o soluție de acid 2-cloropiridin-5-boronic, pinacol ester (1,18 g, 4,93 mmol) în DMSO (5,0 mL), s-a adăugat DIEA (4,29 mL, 24,6 mmol) și diclorhidrat de 2-(piperidin-4-iloxi)piridină (1,55 g, 6,16 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 72 ore. După răcirea la temperatura ambientă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice

30 combinat au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată (apoasă) apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (1,19 g, 3,12 mmol, randament 63,3%) de puritate suficientă pentru etapa 2.

Etapa 2: Preparare de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de 4-bromo-6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**, 800,5 mg, 3,363 mmol) în 4:1 dioxan:apă (30 mL) a fost tratată cu 2-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (1410,406 mg, 3,699 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (388,6035 mg, 0,3363 mmol), și carbonat de potasiu apos (1394,277 mg, 10,088 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon și agitat la 90°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambientă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și ajustat la pH 7 cu 4N HCl. Amestecul

40 a fost extras cu 4:1 DCM:IPA, și extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% acetonă în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (475,3 mg, 1,152 mmol, randament 34,3%). MS (apci) m/z = 413,2 (M+H).

Intermediar P79

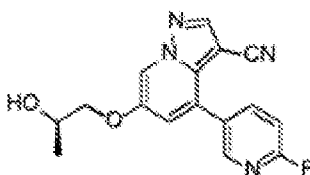
**4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Eta 1: Preparare de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de 4-bromo-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P1**, 1000 mg, 4,201 mmol) în DMA (21,005 L) a fost tratată cu carbonat de potasiu (1742 mg, 12,60 mmol) și 4-(2-cloroetil)morfolină (1,132 mL, 8,402 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 72 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NaCl saturată_(apoasă). Precipitatul rezultat a fost izolat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (1475 mg, 4,200 mmol, randament 99%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 351 (M⁺).

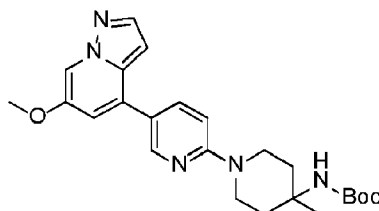
Eta 2: Preparare de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (0,83 g, 1,394 mmol) în 1,4-dioxan (1000 mL) a fost tratată cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (373,2181 mg, 1,673 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (32,22577 mg, 0,0279 mmol), și carbonat de potasiu apos (2,092 mL, 4,183 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon și agitat la 90°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu MTBE și spălat cu 1N NaOH. Fracțiunile apoase au fost extrase cu MTBE apoi ajustate la pH 4 cu 4N HCl. S-a adăugat NaCl saturată_(apoasă) și amestecul apos a fost extras cu 4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,341 g, 0,928 mmol, randament 66,6%). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

Intermediar P80

**(R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P66**, 0,2027 g, 0,78935 mmol) în THF (3,16 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu apos (2M, 0,40257 mL, 0,80514 mmol) în picătură. Amestecul a fost agitat la rt timp de 1 oră, timp în care s-a adăugat (R)-2-metiloxiran (0,33181 mL, 4,7361 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, pH-ul a fost ajustat la 5 prin adăugarea a unei soluții apoase 10% de acid citric. Amestecul a fost extras cu EtOAc, apoi extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,084 g, 0,26897 mmol, randament 34,074%). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

Intermediate P81

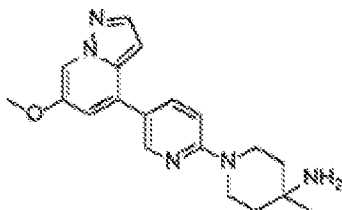
**tert-butyl (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate**

Eta 1: Preparare de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină. La o soluție de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (5,122 g, 22,56 mmol) în 1,4-dioxan (45,12 mL) s-a adăugat 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (6,038 g, 27,07 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (1,043 g, 0,9023 mmol), și carbonat de sodiu apos (2M, 23,69 mL, 47,37 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost turnat pe apă și a fost agitat timp de 4 ore. Precipitatul rezultat a fost izolat prin

filtrare în vid apoi preluat în MTBE și agitat 30 min. suplimentare. Precipitatul a fost izolat prin filtrare în vid pentru a da compusul din titlu (4,616 g, 18,98 mmol, randament 84,13%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 244,1$ (M+H).

Eta 2: Preparare de (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (2,25 g, 9,25 mmol) în DMSO (18,5 mL) s-au adăugat (4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (2,97 g, 13,9 mmol) și DIEA (4,83 mL, 27,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturată_(apoasă), uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (3,8 g, 8,68 mmol, randament 93,9%). MS (apci) $m/z = 438,3$ (M+H).

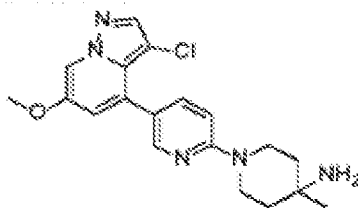
Intermediar P82



1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină

O soluție de (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar P81**, 0,500 g, 1,14 mmol) în DCM (5 mL) a fost tratată cu TFA (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu NaHCO₃_(apoasă) saturată și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,38 g, 1,13 mmol, randament 98,5%). MS (apci) $m/z = 338,2$ (M+H).

Intermediar P83

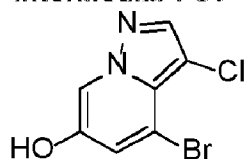


1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină

Eta 1: Preparare de (1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate (**Intermediar P81**, 0,800 g, 1,83 mmol) în DCM (12,2 mL) s-a adăugat NCS (0,293 g, 2,19 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,765 g, 1,62 mmol, randament 88,6%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 472,2$ (M+H).

Eta 2: Preparare de 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină. O soluție de (1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (0,765 g, 1,62 mmol) în DCM (12 mL) a fost tratată cu TFA (12 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu NaHCO₃_(apoasă) saturată și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,548 g, 1,47 mmol, randament 90,9%). MS (apci) $m/z = 372,2$ (M+H).

Intermediar P84



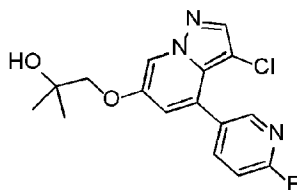
4-bromo-3 -cloropirazolo [1,5-a]piridin-6-ol

Etapa 1: Preparare de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină. La o soluție de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (15 g, 66,06 mmol) în DCM (100 mL) s-a adăugat NCS (8,821 g, 66,06 mmol). Amestecul de reacție a fost sonicat timp de 5 min apoi a fost agitat la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu Et₂O, în care el a fost agitat timp de 10 min apoi sonicat timp de 2 min. Solidul precipitat a fost izolat prin filtrare *in vid* pentru a da compusul din titlu (18,69 g, 71,47 mmol, randament 108,2%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 263,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol. O soluție de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (7,59 g, 29,0 mmol) în DCE (290 mL) a fost stropită cu N₂ și tratată cu triclorură de aluminiu (11,6 g, 87,1 mmol) în decursul a 5 min. Amestecul de reacție a fost agitat la 76°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu DMA apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost preluat în apă și răcit pe gheață timp de 30 min. Precipitatul rezultat a fost izolat prin filtrare *in vid* apoi preluat în DMA. Soluția a fost filtrată printr-un dop de siliciu pentru a da compusul din titlu ca soluție în DMA (randament cantitativ acceptat, 7,00g, 28,3 mmol).

Intermediar P85

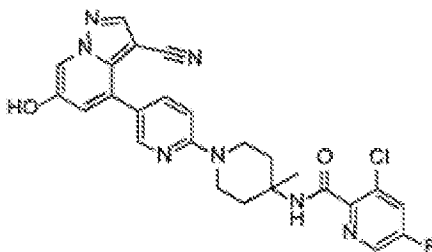
1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



Etapa 1: Preparare de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. La o soluție de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol (**Intermediar P84**, 4,2 g, 17,0 mmol) în DMA (300 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (23,5 g, 170 mmol) și 2,2-dimetiloxiran (14,9 mL, 169,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 85°C timp de 2 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu 1:1 NH₄Cl_(apoasă) saturată/apă. Soluția a fost extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (2,62 g, 5,74 mmol, randament 33,8%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 321,0 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. La o soluție de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (1,44 g, 4,51 mmol) în 1,4-dioxan s-a adăugat 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (1,51 g, 6,76 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (0,260 g, 0,225 mmol), și carbonat de sodiu apos (2M, 50 mL, 100 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu N₂ și agitat la 90°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă. Soluția a fost extrasă cu MTBE, și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,37 g, 1,10 mmol, randament 24,5%). MS (apci) m/z = 336,1 (M+H).

Intermediar P86

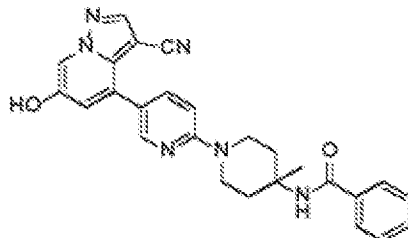


3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă

La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67**, 0,253 g, 0,600 mmol) în DCM (3 mL) s-au adăugat acid 3-cloro-5-fluoropicolinic (0,232 g, 1,32 mmol), HATU (0,502 g, 1,32 mmol), și DIEA (0,524 mL, 3,00 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu acid citric apos (pH ajustat la 5). Amestecul apos a fost extras cu DCM, și extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost preluat în THF și 2M NaOH și a fost agitat la rt timp de 5 min. Amestecul a fost diluat cu DCM, spălat cu acid citric apos (pH ajustat la 5), și extras cu

4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturată_(apoasă), uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate succesiv cu NaHCO_{3(a)} saturată și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,325 g, 0,578 mmol, randament 96,3%). MS (apci) m/z = 506,2 (M+H).

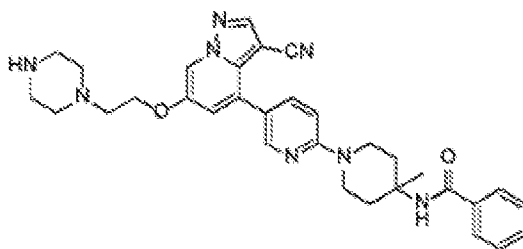
Intermediar P87



N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67**, 255,4 mg, 0,606 mmol) în DCM (6 mL) s-au adăugat acid benzoic (185,072 mg, 1,51545 mmol), HATU (576,228 mg, 1,515 mmol), și DIEA (1,056 mL, 6,06 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost preluat în THF și tratat cu 2M KOH_(apos). Amestecul a fost agitat la rt timp de 1 oră apoi ajustat la pH 4 prin adăugarea a 2M HCl. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu 4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost spălate cu NaHCO_{3(a)} saturat și extrase cu 4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (172,5 mg, 0,381 mmol, randament 62,%). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

Intermediar P88

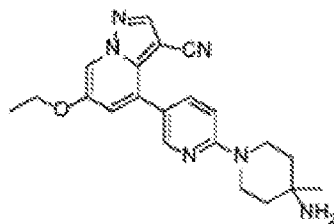


N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

Etapă 1: Preparare de 4-(2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar P87**, 157,2 mg, 0,3474 mmol) în DMA (3,5 mL) s-a adăugat 4-(2-cloroetil)tetrahydro-1(2H)-pirazinecarboxilat de terț-butil (172,8 mg, 0,6948 mmol) și carbonat de cesiu (565,9 mg, 1,737 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 231 mg, 0,3474 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 665,4 (M+H).

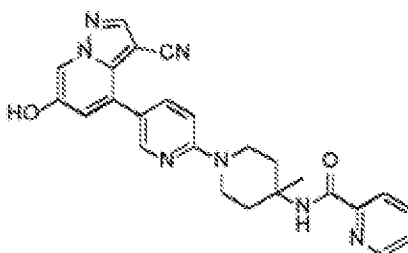
Etapă 2: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă. O soluție de 4-(2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil în DCM (1,75 mL) a fost tratată cu TFA (1,75 mL, 22,9 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă (+ 0,1% TFA) ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost spălate cu NaHCO_{3(a)} saturat și extrase cu 4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (111,8 mg, 0,1980 mmol, randament 56,99% în două etape). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Intermediar P89

**4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

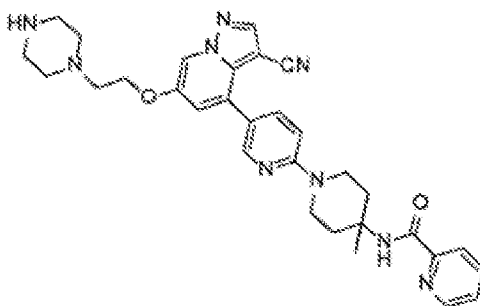
O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (**Exemplul 469**, 100 mg, 0,210 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție brut a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (5-50% [MeOH + 2% NH₄OH] în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (20 mg, 0,0531 mmol, randament 25,3%). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

Intermediar P90

**N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67**, 1,38 g, 3,2754 mmol) în DCM (6,5507 mL) s-au adăugat acid 2-picolinic (1,0081 g, 8,1884 mmol), HATU (3,1135 g, 8,1884 mmol), și DIEA (5,7207 mL, 32,754 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost preluat în THF și 2M KOH apos și agitat la rt timp de 30 min. Amestecul a fost ajustat la pH 4 prin adăugarea de 1M HCl și extras cu 4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată^(apoasă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă (+ 0,1% TFA) ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate succesiv cu NaHCO₃^(apoasă) saturată și NaCl saturată^(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (737 mg, 1,6251 mmol, randament 49,616%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Intermediar P91

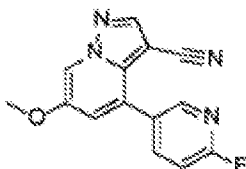
**N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

Etapă 1: Preparare de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P90**, 120 mg, 0,265 mmol) în DMA (2,646 mL) s-a adăugat 4-(2-cloroetil)tetrahidro-1(2H)-pirazinecarboxilat de terț-butil (65,8 mg, 0,265 mmol) și carbonat de cesiu (431 mg, 1,32 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 48 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu NaHCO₃^(apos) saturat și NaCl saturată^(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da

compusul din titlu (176 mg, 0,264 mmol, randament 99,9%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 666,4$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. O soluție de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil) piperazin-1-carboxilat de terț-butil (176 mg, 0,264 mmol) în DCM (2,643 mL) a fost tratată cu TFA (0,2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu NaHCO_3 (após) saturat, apă, și NaCl saturată (após). Extractul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 150 mg, 0,264 mmol). MS (apci) $m/z = 566,4$ (M+H).

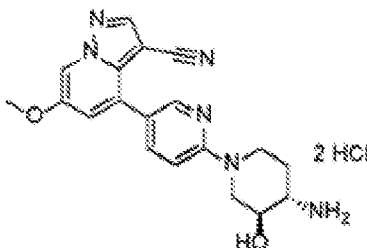
Intermediar P93



4-(6-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Într-un tub de presiune, un amestec de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P1, Etapa 6; 1,1854 g, 4,7026 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (1,2587 g, 5,6432 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1087 g, 0,094 mmol) și 2 M Na_2CO_3 (após) (15 mL, 30 mmol) în dioxan (15 mL) a fost stropit cu N_2 (g). Vasul a fost etanșat, și amestecul stropit a fost agitat timp de 4 zile la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă. Precipitatul rezultat a fost filtrat, spălat cu apă, și apoi purificat prin cromatografie pe siliciu (0-25% MeOH în DCM) pentru a da compusul din titlu (734,6 mg, randament 58%). MS (apci), $m/z = 269,1$ (M+H).

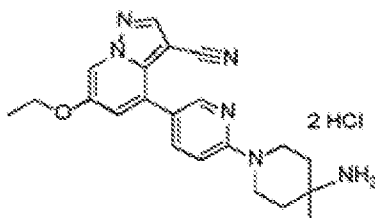
Intermediar P94



Diclorhidrat de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (Exemplul 514, 274,5 mg, 0,5909 mmol) în dioxan (3 mL) a fost tratată cu 37% HCl (97 μL , 1,18 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (258 mg, randament 100%). MS (apci) $m/z = 365,2$ (M+H).

Intermediar P95

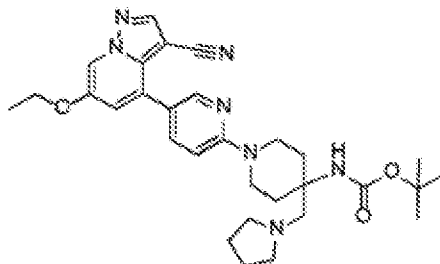


Diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție agitată la temperatura ambiantă, de (1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (Exemplul 469, 807 mg, 1,69 mmol) în MeOH (3387 μL) a fost tratată în picătură cu 12 M HCl (após) (1,41 mL, 16,9 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Suspensia groasă rezultată a fost diluată cu MeOH (ca. 1

mL), și filtrată în vid. Solidele au fost clătite cu MeOH (3×1 mL) și MTBE (3×10 mL), apoi uscate *in vid* pentru a da compusul din titlu (690 mg, randament 91%). MS (apci) $m/z = 377,2$ (M+H).

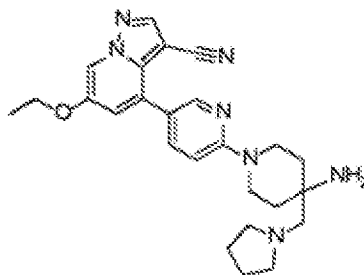
Intermediar P96



(1-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(pirolidin-1-ilmetil)piperidin-4-il)carbamate de tert-butyl

(1-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamatul de tert-butyl (**Intermediar P71**, 100 mg, 0,2038 mmol) a fost adăugat la o soluție de pirolidină (681 μ L, 0,82 mmol) și TEA (142 μ L, 1,0 mmol) în DCM (1,0 mL), și amestecul a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Ulterior, s-a adăugat $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (86,4 mg, 0,41 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN:apă cu 0,1% TFA). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate, diluate cu 4:1 DCM:iPrOH, apoi extrase secvențial cu NaHCO_3 (apoasă) saturată, apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (40 mg, randament 36%). MS (apci) $m/z = 546,3$ (M+H).

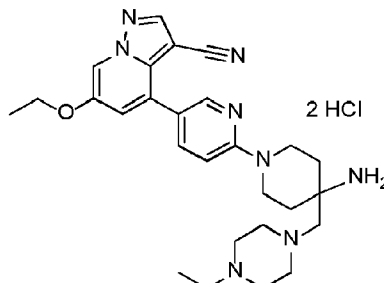
Intermediar P97



4-(6-(4-amino-4-(pirolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(pirolidin-1-ilmetil)piperidin-4-il)carbamate de tert-butyl (**Intermediar P96**; 40 mg, 0,073 mmol) în DCE (4,7 μ L) și TFA (5,6 μ E, 0,073 mmol) a fost agitată timp de 90 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu 4:1 DCM:iPrOH, apoi extras secvențial cu NaHCO_3 (apoasă) saturată, apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (30 mg, randament 92%). MS (apci) $m/z = 446,3$ (M+H).

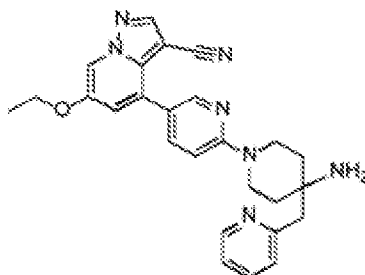
Intermediar P98



Diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamate de tert-butyl (**Exemplul 379**, 171,2 mg, 0,2908 mmol) în dioxan (5,0 mL) a fost tratată cu 12 M HCl (apos) (23,88 μ L, 0,2908 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 45 min la temperatura ambiantă înainte de concentrarea amestecului *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (205,5 mg, randament cantitativ). MS (apci) $m/z = 489,3$ (M+H).

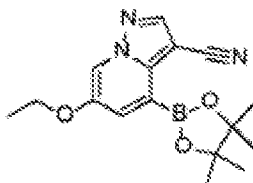
Intermediar P106



4-(6-(4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amină (**Intermediar R41**; 287,5 mg, 0,6856 mmol) în DMF (2 mL) a fost tratată cu 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 176 mg, 0,624 mmol), $K_2CO_{3(s)}$ (431 mg, 3,12 mmol), și a fost agitată peste noapte la 70°C. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă, diluat cu apă (50 mL) și extras cu DCM (3×20 mL). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-15% MeOH în DCM) pentru a da compusul din titlu (73 mg, randament 26%). MS (apci) $m/z = 454$ (M+H).

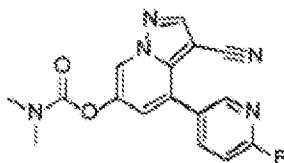
Intermediar P110



6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Într-un vas de presiune, o soluție de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P5**, 1,37 g, 5,15 mmol) în dioxan (52 mL) a fost tratată cu bis(pinacolato)diboron (3,92 g, 15,4 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,420 g, 0,515 mmol), și KOAc (1,52 g, 15,4 mmol), apoi stropită cu $Ar_{(g)}$. Vasul a fost etanșat, și amestecul a fost agitat timp de 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, și spălat secvențial cu apă (2x) și saramură (1x). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 5-75% hexani-EtOAc ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (1,31 g, randament 81%). MS (apci) $m/z = 314,2$ (M+H).

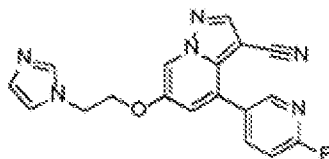
Intermediar P115



3-ciano-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbammat

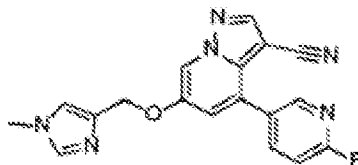
O soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P66**, 145,9 mg, 0,5739 mmol) și DIEA (200,5 μ L, 1,148 mmol) în DCM (2,0 mL) a fost tratată cu clorură dimetilcarbamică (92,57 mg, 0,8609 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost spălat cu apă. Extractele organice au fost separate, și purificate direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 20-80% hexani/ EtOAc ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (158,4 mg, randament 85%). MS (apci) $m/z = 326,1$ (M+H).

Intermediar P116

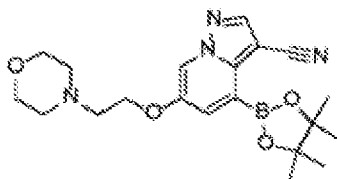


6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

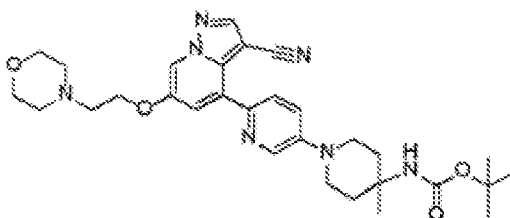
Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P66**, 100,3 mg, 0,3945 mmol), clorhidrat de 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol (197,7 mg, 1,184 mmol) și $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (1,285 g, 3,945 mmol) în DMA (2,0 mL) a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și spălat secvențial cu DCM (4x) și 4:1 DCM:iPrOH. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, și filtrate. Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-25% DCM/MeOH cu 1% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (158,4 mg, randament 85%). MS (apci) $m/z = 349,10$ (M+H).

Intermediar P117**4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P66**, 103,6 mg, 0,4075 mmol), clorhidrat de 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (199,7 mg, 1,196 mmol) și $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (1,328 g, 4,075 mmol) în DMA (2,0 mL) a fost agitat timp de 1 zi la 60°C, apoi timp de 1 zi suplimentară la 110°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost acidulat cu 2 M $\text{HCl}_{(apoz)}$, și purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 0-70% apă/ACN cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate, concentrate parțial *in vid* pentru a îndepărta ACN, apoi partiționate între $\text{NaHCO}_{3(a)}$ saturată și 4:1 DCM:iPrOH. Amestecul bifazic a fost extras cu 4:1 DCM:iPrOH (3x) suplimentare. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (26,0 mg, randament 18%). MS (apci) $m/z = 349,10$ (M+H).

Intermediar P122**6-(2-morfolinoetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

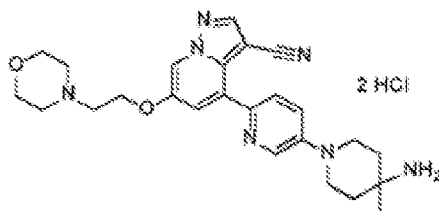
Într-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P79, etapa 1**, 426mg, 1,21mmol), bis(pinacolato)diboron (3,08 g, 12,1 mmol), $\text{PdCl}_2(dppf) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89mg, 0,121mmol) și KOAc (595mg, 6,06mmol) în dioxan (10 mL) a fost stropit cu $\text{N}_{2(g)}$, timp de 1 min. Vasul a fost etanșat, și amestecul a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (15 mL), și filtrat prin Celite®. Filtratul a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% hexani/acetonă ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (185 mg, randament 38%). MS (apci) $m/z = 317$ (M+H).

Intermediar P123**(1-(6-(3-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbammat de terț-butil**

Într-un tub de presiune, o suspensie de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P122**; 24 mg, 0,061 mmol) în 3:1 dioxan:apă (0,4 mL) a fost tratată cu $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (60 mg, 0,18 mmol) și 1-(6-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbammat de terț-butil (**Intermediar R45**; 25 mg, 0,068 mmol), apoi stropită cu $\text{N}_{2(g)}$ timp de 5 min. Amestecul rezultat a fost tratat cu X-phos (150,9 mg, 0,3165 mmol) și $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (144,9 mg, 0,1582 mmol), apoi stropit cu $\text{N}_{2(g)}$. După etanșarea vasului, amestecul de

reacție a fost agitat timp de 20 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost diluată cu apă (25 mL) și extrasă cu DCM (2 × 25 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-90% acetonă/hexani ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (5,4 mg, randament 16%). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

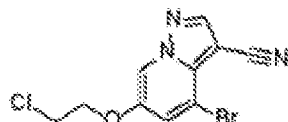
Intermediar P124



Diclorhidrat de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de (1-(6-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (**Intermediar P123**; 5,0 mg, 0,0089 mmol) în DCM (500 μL) a fost tratată cu 5-6 N HCl în iPrOH (534 μL, 2,67 mmol), și agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat *in vid*, azeotropând cu Et₂O, și apoi uscat sub vid înaintat pentru a da compusul din titlu (4,8 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

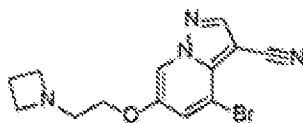
Intermediar P125



4-bromo-6-(2-cloroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**, 574 mg, 2,41 mmol) în DMF (2,41 mL) a fost tratat secvențial cu K₂CO_{3(s)} anhidru (1,67 g, 12,1 mmol) și 1-cloro-2-iodoetan (221 μL, 2,41 mmol), apoi agitat timp de 48 ore la temperatura ambiantă. Ulterior, s-a introdus 1-cloro-2-iodoetan (221 μL, 2,41 mmol) suplimentar, și amestecul a fost agitat timp de 60 ore suplimentare la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost partiționat între DCM și apă. Emulsia rezultată a fost filtrată, și filtratele bifazice au fost separate. După extragerea înapoi a extractului apos cu 4:1 DCM:iPrOH (3x), toate extractele organice au fost combinate, uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc/hexani ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (331 mg, randament 46%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,84 (t, 2H).

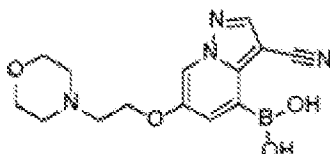
Intermediar P126



6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de 4-bromo-6-(2-cloroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P125**; 77 mg, 0,256 mmol) în DMF (256 μL) a fost tratată secvențial cu DIEA (447 μL, 2,56 mmol) și azetidină (43,9 mg, 0,769 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și suspensia rezultantă a fost filtrată. Solidele au fost colectate, și uscate sub vid înaintat pentru a oferi curat compusul din titlu (42 mg, randament 51%). MS (apci) m/z = 321 (M+H).

Intermediar P127

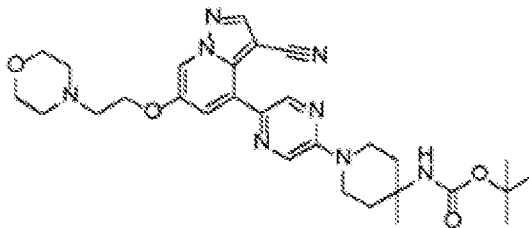


Acid (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)boronic

Într-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P79, etapa 1**, 200 mg, 0,3360 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,446 g, 5,694

mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (46,4 mg, 0,0570 mmol) și KOAc (167,7 mg, 1,709 mmol) în dioxan (3,36 mL) a fost stropit cu $Ar_{(g)}$, timp de 10 min. Vasul a fost etanșat, și amestecul a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, și filtrat prin hârtie GF/F. Filtratul a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-20% MeOH în DCM cu 2% NH_4OH ca eluent de gradient). Reziduul purificat a fost dizolvat în DCM (2 mL) și triturat cu Et_2O (5 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată, și solidele au fost izolate pentru a da compusul din titlu (60 mg, randament 56%). MS (apci) $m/z = 317,1$ (M+H).

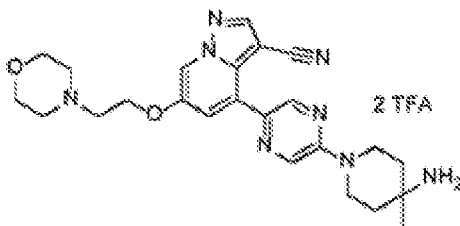
Intermediar P128



(1-(5-(3-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl

Într-un tub de presiune, un amestec de acid (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)boronic (**Intermediar P127**; 215 mg, 0,680 mmol), (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl (**Intermediar R46**; 37,6 mg, 0,0991 mmol), X-phos (64,8 mg, 0,136 mmol) și $Pd_2(dba)_3$ (31,1 mg, 0,0340 mmol) în dioxan (3,40 mL) a fost tratat cu 2 M $K_3PO_4(aq)$ (1,02 mL, 2,04 mmol). Amestecul a fost stropit cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min, și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și extras secvențial cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_4(s)$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc/hexani urmată de 0-10% MeOH în DCM cu 0,1% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (102 mg, randament 27%). MS (apci) $m/z = 563,3$ (M+H).

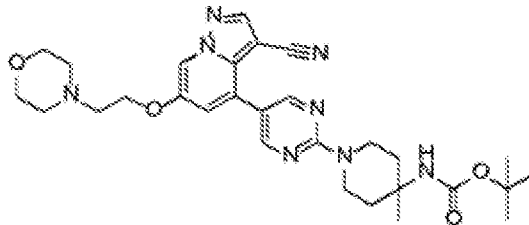
Intermediar P129



bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl (**Intermediar P128**; 102 mg, 0,181 mmol) în DCM (1 mL) și TFA (1,4 mL, 18,1 mmol) a fost agitată timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost diluat cu DCM, apoi triturat cu Et_2O , și concentrat *in vid* (s-a repetat triturarea de 3x). Reziduul solid a fost uscat sub vid înaintat pentru a da compusul din titlu (125 mg, randament 100%). MS (apci) $m/z = 463,3$ (M+H).

Intermediar P130



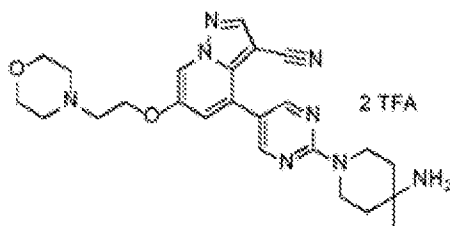
(1-(5-(3-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl

Etapa 1: Preparare de acid (2-(4-((tert-butoxycarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)boronic. Într-un vas de presiune, un amestec de (4-metilpiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl (0,23 g, 1,1 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidină (0,2 g, 0,89 mmol) și $K_2CO_3(s)$ (0,62 g, 4,5 mmol) a fost combinat în dioxan (8,9 mL), și vasul a fost etanșat. Amestecul de

reacție a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost utilizat direct în etapa următoare presupunând randament cantitativ. MS (apci) $m/z = 337,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil. Într-un vas etanșat, o soluție de acid (2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il) boronic (300 mg, 0,892 mmol) și $K_2CO_{3(s)}$ (617 mg, 4,46 mmol) în dioxan (8,92 mL) a fost tratată cu apă (0,892 mL), 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P79, etapa 1**, 313 mg, 0,892 mmol) și $Pd(PPh_3)_4$ (103 mg, 0,0892 mmol), apoi stropită cu $Ar_{(g)}$. După etanșarea vasului, amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, și spălat cu saramură (3x). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-20% MeOH în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (243 mg, randament 36%). MS (apci) $m/z = 563,4$ (M+H).

Intermediar P131



bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar P130**; 91 mg, 0,147 mmol în DCM (2 mL) și TFA (2 mL, 26 mmol) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă, apoi tratată cu TFA suplimentar (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la 40°C, și 60 ore la temperatura ambiantă înainte de concentrarea *in vid*. Reziduul a fost uscat sub *vid* înainte de timp de 3 ore pentru a da compusul din titlu (101,52 mg, randament cantitativ). MS (apci) $m/z = 463,3$ (M+H).

Intermediar P132



4-(2-((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de *tert*-butil

Un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**, 200 mg, 0,840 mmol) în DMA (4,20 mL) a fost tratat secvențial cu $K_2CO_{3(s)}$ (348 mg, 12,1 mmol) și 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilat de *tert*-butil (493 mg, 1,68 mmol), apoi agitat timp de 3 ore la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu saramură. Suspensia rezultată a fost filtrată, și solidele au fost clătite cu apă (5x). Solidele au fost colectate, dizolvate în DCM și concentrate *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (239 mg, randament 63%). MS (apci) $m/z = 452,0$ (M+H).

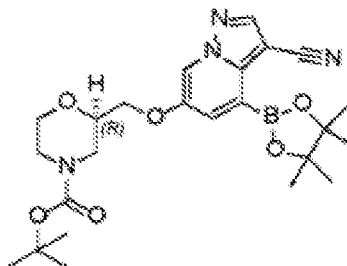
Compușii din Tabelul **bbb** au fost preparați utilizând o procedură similară cu cea utilizată pentru sinteza de 4-(2-((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de *tert*-butil (**Intermediar P132**) înlocuind 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilatul de *tert*-butil cu (1,0 - 2,0 echivalenți) de halogenură alchil adecvată (sau sare de halogenură alchil). Reacțiile au fost efectuate între 50-60°C, și monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Unde s-a notat cu (*), a fost necesară o etapă de prelucrare suplimentară, care implică o prelucrare apoasă a filtratului (sau amestecului de reacție) utilizând DCM, apă și saramură, urmată de o purificare cromatografică a organicelor din extragere utilizând un eluent de gradient adecvat.

Tabelul bbb

# Intermediar	Structură	Denumire chimică	Analitic
P133		3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (br m, 1H), 4,19 m, 2H), 3,46-3,82

# Intermediar	Structură	Denumire chimică	Analitic
			(m, 6H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,46 (s, 12H).
P134		4-bromo-6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3 carbonitril	MS (apci) m/z - 337 (M+2, cu Br tipar)
P135*		3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,83 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 4,49-4,55 (d, 2H), 3,91-4,15 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)
P136*		(R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de terț-butil	¹ H RMN (CDCl ₃) 8,21 (s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,50(d, 1H), 3,78-4,42(m, 9H), 1,48(s, 9H)
P137*		4-bromo-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	MS (apci) m/z 334 (M+2, cu Br tipar)
P138*		(S)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de terț-butil	¹ H RMN (CDCl ₃) 8,23 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,52-4,14 (m, 9H), 1,48 (s, 9H)
P139*		(2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamat de terț-butil	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 1,44 (s, 9H)

Intermediar P140



(R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil

Într-un vas de presiune, un amestec de (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P136**; 367 mg, 0,839 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,131 g, 8,39 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (68,4 mg, 0,0839 mmol) și KOAc (412 mg, 4,20 mmol) în dioxan (8,393 mL) a fost stropit cu $Ar_{(g)}$, timp de 10 min. Vasul a fost etanșat, și amestecul a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, și filtrat prin hârtie GF/F. Filtratul a fost concentrat *in vacuo*, și reziduul a fost triturat cu pentan. Suspensia de pentan a fost filtrată, și solidele au fost izolate pentru a da compusul din titlu (304 mg, randament 75%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,80-4,12 (m, 6H), 3,52-3,75 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,49 (s, 12H).

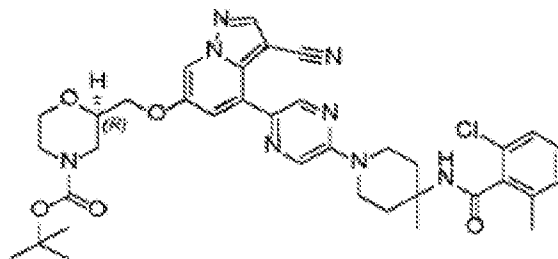
Compușii din Tabelul ccc au fost preparați utilizând o procedură similară cu cea utilizată pentru sinteza de (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P140**) înlocuind (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil (**Intermediar P136**) cu 4-bromo-6-alcoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul adecvat din **Tabelul bbb** (sau intermediarul sintetic referit aici). Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Prelucrările au fost efectuate fie cu DCM sau fie cu EtOAc, și unde s-a notat cu (*), a fost necesară fie o a doua triturare din pentan sau fie o purificare cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (în loc de triturare).

Tabelul ccc

# Intermediar	Structură	Denumire chimică	Analitic
P141*		4-(2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil	MS (apci) m/z 416,2 (M-Pinacol) 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,45 (t, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,51 (t, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 12H).
P142		3-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoropirolidin-1-carboxilat de terț-butil	1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,20 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,49-3,84 (m, 5H), 2,00-2,35 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 12H).
P143*		6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)-4-	MS (apci) m/z

# Intermediar	Structură	Denumire chimică	Analitic
		(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	301,1 (M-Pinacol)
P144		3-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,21 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,11-4,39 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 12H)
P145		6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,26 (s, 12H)
P146		(S)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,20 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 3,54- 4,25 (m, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (s, 12H)
P147		(2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil	MS (apci) m/z 347,1 (M-pinacol)

Intermediar P148



(R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil

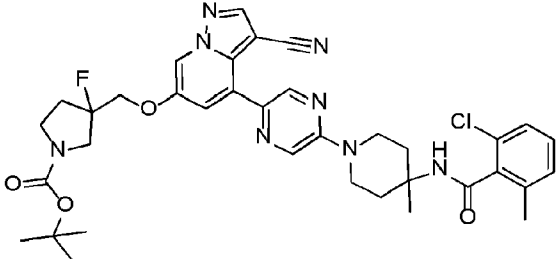
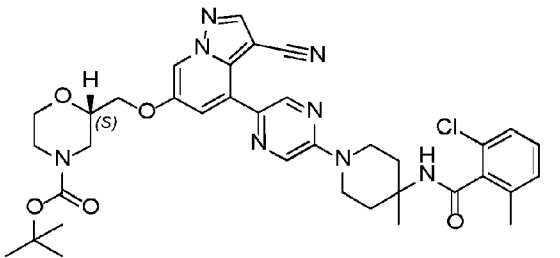
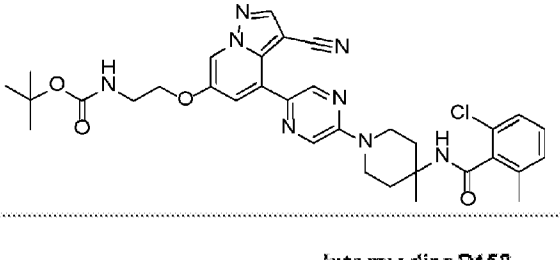
5 Într-un tub de presiune, un amestec de (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P140**; 96 mg, 0,198 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Intermediar**

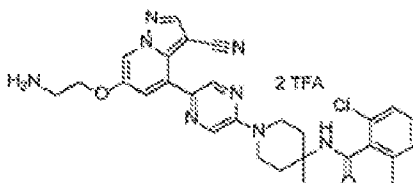
R48; 37,6 mg, 0,0991 mmol), 2 M K_3PO_4 (apos) (149 μ L, 0,297 mmol), X-phos (9,45 mg, 0,0198 mmol) și $Pd_2(dba)_3$ (4,54 mg, 0,00495 mmol) în dioxan (1,0 mL) a fost stropit cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min, și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, și extras secvențial cu apă (3x) și saramură (1x).

Extracțele organice au fost concentrate *in vid*, și purificate prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc/hexani ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (40,3 mg, randament 58%). MS (apci) m/z = 701,2 (M+H).

Compușii din Tabelul **ddd** au fost preparați utilizând o procedură similară cu cea utilizată pentru sinteza de (R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P148**) înlocuind (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil (**Intermediar P140**) cu esterul boronat adecvat din Tabelul **ccc** (sau intermediarul sintetic referit aici). Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați după o purificare cromatografică utilizând un eluent adecvat.

Tabelul **ddd**

# Intermediar	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
P149		3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoropirolidin-1-carboxilat de terț-butil	703,2 (M+H) -4
P150		(S)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de terț-butil	701,2 (M+H) de
P151		(2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil	645,2 (M+H)

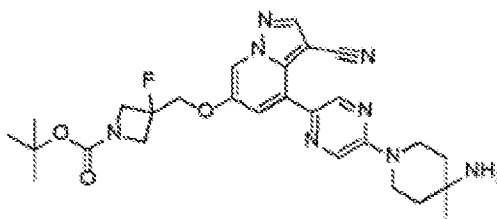
Intermediar **P152**

Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a] piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamidă

O soluție de (2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (**Intermediar P151**; 134 mg, 0,208 mmol) în DCM (1 mL) și TFA (0,5 mL, 6,53 mmol) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă.

Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (161 mg, randament cantitativ). MS (apci) $m/z = 545,2$ (M+H).

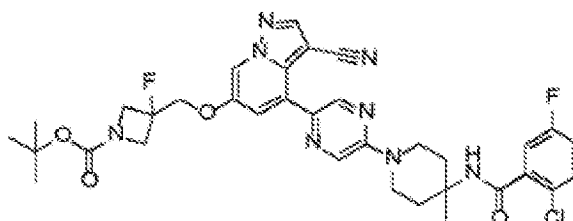
Intermediar P153



3-(((4-(5-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil

Într-un tub de presiune, un amestec de 3-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P144**; 155 mg, 0,328 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină (**Intermediar R47**; 149 mg, 0,328 mmol), a fost tratat cu 2 M $K_3PO_{4(q)}$ (492 μ L, 0,984 mmol), X-phos (31,3 mg, 0,0656 mmol) și $Pd_2(dba)_3$ (15,0 mg, 0,0164 mmol) în dioxan (1,64 mL) a fost stropit cu $Ar_{(g)}$ timp de 3 min, și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost purificat direct, mai întâi prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-30% MeOH în DCM ca eluent de gradient) apoi prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost diluată cu DCM, apoi extrasă cu $NaHCO_3$ (apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_4(s)$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (27 mg, randament 15%). MS (apci) $m/z = 473,2$ (M+H).

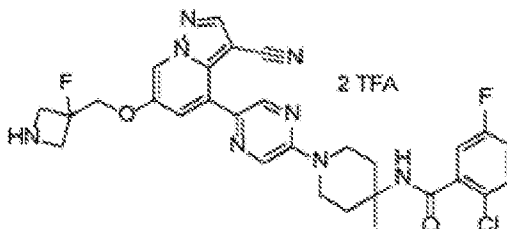
Intermediar P154



3-(((4-(5-(4-(2-cloro-5-fluorobenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil

O soluție de acid 2-cloro-5-fluorobenzoic (5,9 mg, 0,034 mmol), 3-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P153**; 6 mg, 0,011 mmol), DIEA (20 μ L, 0,11 mmol) și HATU (8,5 mg, 0,022 mmol) în DCM (112 μ L) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc în Hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (3 mg, randament 39%). MS (apci) $m/z = 693,2$ (M+H).

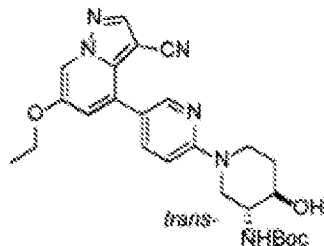
Intermediar P157



Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il) metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă

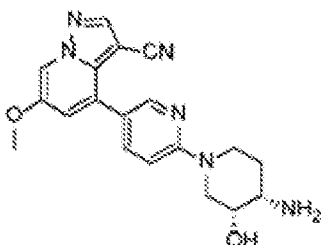
O soluție 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-5-fluorobenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P154**; 19 mg, 0,027 mmol) în DCM (2 mL) și TFA (2 mL, 13 mmol) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (16 mg, randament 73%). MS (apci) $m/z = 593,2$ (M+H).

Intermediar P158

**((3R,4R)-1-(5-(3-Ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamate de tert-butil**

Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,204 g, 0,723 mmol), ((3R,4R)-4-hidroxipiperidin-3-il) carbamat de tert-butil (0,313 g, 1,45 mmol) și DIEA (0,378 mL, 2,17 mmol) în DMSO (1,81 mL) a fost încălzit la 90°C peste noapte. După răcirea la RT, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă. După separarea fazelor, stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele organice au fost combinate, spălate cu saramură, uscate cu Na₂SO₄ și concentrate pentru a da produsul din titlu (0,33 g, 0,69 mmol, randament 95%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

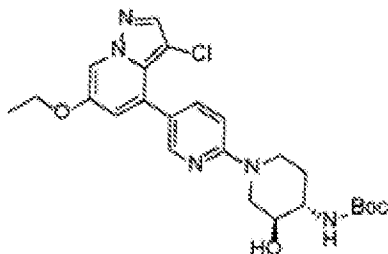
Intermediar P159

**4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapă 1: Preparare de ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butil. Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P93**, 0,206 g, 0,768 mmol), ((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butil (0,216 g, 0,998 mmol) și DIEA (0,669 mL, 3,84 mmol) în DMSO (1,92 mL) a fost încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost prelucrat cu EtOAc și apă. Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM) pentru a da produsul din titlu (0,223 g, randament 62,5%). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

Etapă 2: Preparare de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamatul de tert-butil (0,223 g, 0,480 mmol) a fost preluat în DCM și TFA (1 mL fiecare) și agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat, preluat în DCM și agitat cu MP-carbonat timp de 20 min. Amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a da produsul din titlu (0,055 g, randament 31,4%). MS (apci) m/z = 365,1 (M+H).

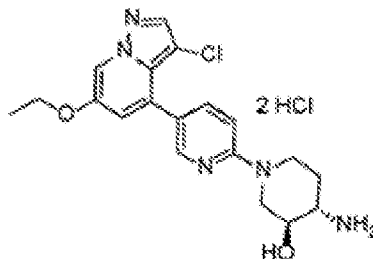
Intermediar P160

**((3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butil**

O soluție de 3-cloro-6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridină (**Exemplul 425**, **Etapă 2**; 93,1 mg, 0,319 mmol) și ((3S,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il) carbamat de tert-butil (104 mg, 0,479 mmol) în DMSO (2 mL) a fost tratată cu DIEA (0,279 mL, 1,60 mmol) și agitată la 115°C peste noapte.

După răcirea la RT, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și filtrat, rezultând compusul din titlu (112 mg, randament 72%). MS (apci) $m/z = 488,2$ (M+H).

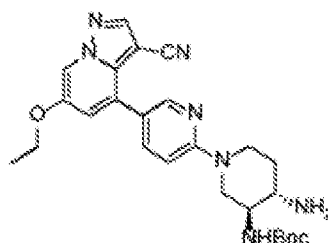
Intermediar P161



Diclorhidrat de ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbam

O soluție de ((3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)carbam de terț-butil (**Intermediar P160**, 110 mg, 0,225 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL, 0,225 mmol) a fost tratată cu HCl (0,0370 mL, 0,451 mmol) și agitată la RT peste noapte. Îndepărtarea solventului sub vid a dat compusul din titlu ca solid presupunând randament cantitativ. MS (apci) $m/z = 388,2$ (M+H).

Intermediar P162



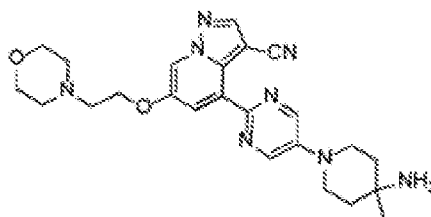
((3S,4S)-4-Amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbam de terț-butil

Etapa 1: Preparare de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbam de terț-butil. Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,270 g, 0,957 mmol), ((3S,4R)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbam de terț-butil (0,414 g, 1,91 mmol) și bază Hunig (0,500 mL, 2,87 mmol) în DMSO (2,39 mL) a fost încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost prelucrat cu EtOAc și apă. Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a da compusul din titlu (0,291 g, randament 63,6%). MS (apci) $m/z = 479,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de (3S,4R)-3-((terț-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il metansulfonat. Un amestec de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbam de terț-butil (0,291 g, 0,608 mmol), clorură de metansulfonil (0,0471 mL, 0,608 mmol) și bază Hunig (0,159 mL, 0,912 mmol) în DCM (6,08 mL) a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost prelucrat cu DCM și apă. Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a da compusul din titlu (0,293 g, randament 86,6%). MS (apci) $m/z = 557,2$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbam de terț-butil. (3S,4R)-3-((terț-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il metansulfonatul (0,293 g, 0,526 mmol) și NaN₃ (0,0513 g, 0,790 mmol) în DMF (2,11 mL) au fost încălzite la 90°C peste noapte. Amestecul a fost prelucrat cu DCM și apă. Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM) pentru a da compusul din titlu (0,177 g, randament 66,8%). MS (apci) $m/z = 504,2$ (M+H).

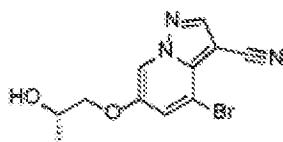
Etapa 4: Preparare de ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbam de terț-butil. ((3S,4S)-4-Azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamatul de terț-butil (0,177 g, 0,351 mmol) și Pd/C (0,00748 g, 0,0703 mmol) în MeOH (3,51 mL) au fost agitate sub un balon de H₂ peste noapte. Acesta a fost filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu (0,152 g, randament 90,6%). MS (apci) $m/z = 478,2$ (M+H).

Intermediar P163**4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril**

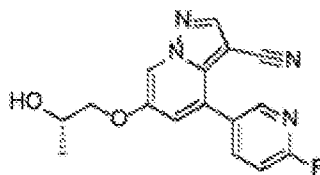
Etapa 1: Preparare de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de acid (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)boronic
 5 (Intermediar P127, 86 mg, 0,27 mmol) și 5-bromo-2-iodopirimidină (78 mg, 0,27 mmol) în dioxan (2 mL) și apă (0,8 mL) s-a adăugat XPhos (26 mg, 0,054mmol), Pd₂(dba)₃ (12mg, 0,014mmol) și 2M K₃PO₄ (0,4 mL, 0,8 mmol). Reacția a fost încălzită până la 60°C timp de 3 ore. După răcirea la RT, reacția a fost partiționată între DCM și apă (15 mL fiecare), urmată de extragerea fazei apoase cu DCM (2
 10 × 15 mL). Extractele organice au fost combinate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0 până la 100% acetonă în hexani) pentru a da compusul din titlu (48 mg, 41%). MS (apci) m/z = 429,1, 431,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de (1-(2-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-5-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil. Un amestec de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (48 mg, 0,11 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (36 mg, 0,17 mmol), Cs₂CO₃ (73 mg, 0,22 mmol), XPHOS (11 mg, 0,022 mmol) și Pd₂dba₃ (10 mg, 0,011 mmol) în dioxan (1 mL) a fost încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (25 mL) și extras cu DCM (2 × 25 mL). Extractele organice combinate au fost filtrate printr-un tampon de Celite® și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin
 20 cromatografie pe siliciu (10-100% acetonă în hexani) pentru a da compusul din titlu (22 mg, 35%). MS (apci) m/z = 563,3 (M+H).

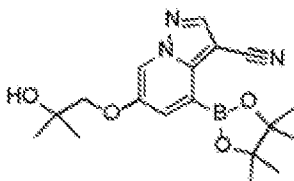
Etapa 3: Preparare de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de (1-(2-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-5-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (22 mg, 0,04 mmol) în 1:1 DCM:TFA a fost agitat la RT timp de 1 oră și apoi concentrat. Materialul brut a fost preluat în cantitate minimă de MeOH și trecut printr-un dop de rășină P1-HCO₃. Îndepărtarea solventului sub presiune redusă a dat compusul din titlu cu randament cantitativ. MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Intermediar P164**(S)-4-bromo-6-(2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

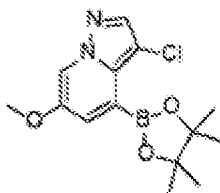
Un amestec de 4-bromo-6-hidroxiipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P1; 500 mg, 2,10 mmol) în DMF (4 mL) a fost tratat secvențial cu K₂CO_{3(s)} (1451 mg, 10,5 mmol) și (S)-2-metiloxiran (1830 mg, 31,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 zile la 50°C într-un vas etanșat. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu DCM (2 ×
 35 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL). Emulsia rezultantă a fost filtrată printr-o frită de sticlă grosieră, și filtratele bifazice au fost separate. Extractele organice au fost spălate din nou cu saramură (50 mL), apoi uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-90% EtOAc/hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (357 mg, randament 57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

Intermediar P165**(S)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

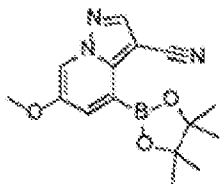
Într-un tub de presiune, o soluție de (S)-4-bromo-6-(2-hidroxi-propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P164**; 357 mg, 1,21 mmol) în dioxan (6 mL) a fost tratată cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (323 mg, 1,45 mmol), și 2 M Na₂CO₃(apoz) (1808 μL, 3,62 mmol) a fost stropit cu N_{2(g)} timp de 5 min. Amestecul rezultat a fost tratat cu Pd(PPh₃)₄ (34,8 mg, 0,0301 mmol) apoi stropit din nou cu N_{2(g)} timp de 5 min, înainte de etanșarea vasului. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 22 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (25 mL) și agitat timp de 1 oră. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid și solidele au fost colectate pentru a furniza curat compusul din titlu (191 mg, randament 51%). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

Intermediar P166**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3 - carbonitril**

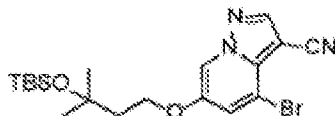
Într-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P41**; 2,0 g, 6,4 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,5 g, 9,7 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,53 g, 0,64 mmol), și KOAc (1,9 g, 19 mmol) în dioxan (15 mL) a fost stropit cu Ar_(g) timp de 10 min. Vasul a fost etanșat și amestecul a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (100 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată, și turta de filtru a fost spălată cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (25% EtOAc în hexani ca eluent) pentru a da compusul din titlu (2,2 g, randament 91%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,35 (s, 6H).

Intermediar P167**3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a] piridină**

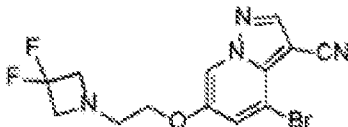
Un amestec de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (**Intermediar P84, Etapa 1**; 152mg, 0,581mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (23,7 mg, 0,029 mmol), KOAc (285 mg, 2,91 mmol) și bis(pinacolato)diboron (443 mg, 1,74 mmol) în dioxan (5,8 mL) a fost stropit cu Ar_(g). Vasul de reacție a fost etanșat, și amestecul a fost agitat timp de 2 ore 15 min la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®. Filtratul a fost concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (102 mg, 57%). MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

Intermediar P168**6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

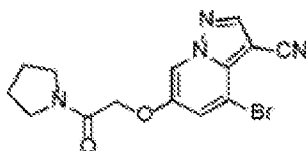
Un amestec de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**, **Etapă 6**; 150 mg, 0,6 mmol), PdCl₂(dppf) (17 mg, 0,02 mmol), KOAc (165 mg, 1,7 mmol) și 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (267 mg, 1,05 mmol) în dioxan (4 mL) a fost stropit cu argon, apoi încălzit la 90°C timp de 3 ore. După răcirea la RT, reacția a fost filtrată prin Celite® și concentrată. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-10% MeOH/DCM) pentru a da produsul din titlu (126 mg, 70%).

Intermediar P169**4-bromo-6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

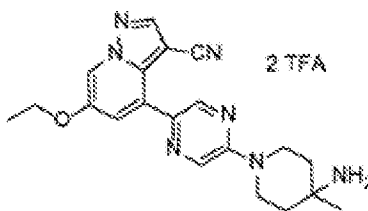
La o soluție de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 194 mg, 0,815 mmol) în DMA (4,0 mL, 0,815 mmol) s-a adăugat K₂CO₃ (338 mg, 2,44 mmol) apoi ((4-bromo-2-metilbutan-2-il)oxi)(tert-butil)dimetilsilan (459 mg, 1,63 mmol). Reacția a fost etanșată și încălzită la 60°C peste noapte. După răcirea la RT, reacția a fost diluată cu saramură și filtrată, clătită cu apă. Solidul obținut a fost dizolvat în cantitate minimă de DCM, urmată de adăugarea de Et₂O pentru a induce precipitarea. După ce s-a agitat timp de 2 ore, suspensia a fost filtrată pentru a da produsul din titlu (250 mg, 70%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H), 8,09 (br d, 1H), 7,42 (br d, 1H), 4,13 (t, 2H), 1,97 (t, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Intermediar P170**4-bromo-6-(2-(3,3-difluoroazetidina-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La un amestec de 4-bromo-6-(2-cloroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P125**; 50 mg, 0,17 mmol) în DMF (0,33 mL) s-au adăugat DIEA (291 μl, 1,7 mmol), urmată de 3,3-difluoroazetidină (46 mg, 0,50 mmol). Reacția a fost agitată la 60°C timp de 4 zile, după care s-a adăugat suplimentar 3,3-difluoroazetidină (46 mg, 0,50 mmol) și încălzirea s-a reluat pentru alte 16 ore pentru a ajunge la terminare. Reacția a fost diluată cu apă și filtrată pentru a da produsul din titlu, care a fost utilizat direct fără purificare suplimentară (31 mg, 37%). MS (apci) m/z = 357, 359 (M+H).

Intermediar P171**4-bromo-6-(2-oxo-2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 100 mg, 0,420 mmol) în DMA (2 mL) s-au adăugat K₂CO₃ (87,1 mg, 0,63 mmol) apoi 2-cloro-1-(pirolidin-1-il)etan-1-onă (74,4 mg, 0,504 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C peste noapte, apoi a fost turnată în apă (10 mL) și agitată timp de 1 oră înainte de a fi filtrată și clătită cu apă (5 mL), rezultând produsul din titlu ca solid bej (127 mg, 86%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

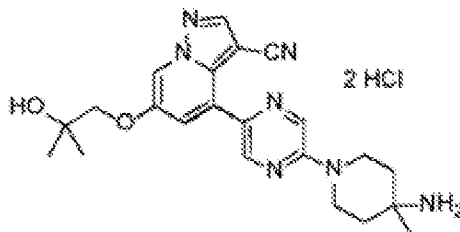
Intermediar P172**Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapă 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de tert-butil. Un amestec de 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P110**; 500 mg, 1,60 mmol), (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamat de terț-butil (**Intermediar R46**; 521,8 mg, 1,60 mmol), K_3PO_4 (2 M aq, 2,4 mL, 4,79 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triizopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfan (152,2 mg, 0,32 mmol) și $Pd_2(dba)_3$ (73,10 mg, 0,080 mmol) în 1,4-dioxan (8,0 mL) a fost degazat cu argon timp de 3 min, apoi etanșat și încălzit la 80°C peste noapte. După o prelucrare apoasă, materialul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani) pentru a da produsul din titlu (338,5 mg, 44%). MS (apci) $m/z = 478,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (338,5 mg, 0,71 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat acid 2,2,2-trifluoroacetic (2 mL). După ce s-a agitat la RT timp de 1 oră, reacția a fost diluată cu Et_2O (20 mL) și filtrată pentru a da produsul din titlu (342 mg, 80%). MS (apci) $m/z = 378,1$ (M+H).

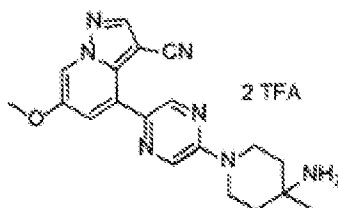
Intermediar P173



Diclorhidrat de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Produsul din titlu a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în **Intermediar P172**, înlocuind 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul cu 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P166**) în Etapa 1. MS (apci) $m/z = 422,3$ (M+H).

Intermediar P174



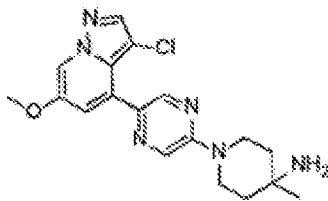
Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)carbamate de terț-butil. Într-un vas de presiune s-au combinat (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (**Intermediar R46**; 26 mg, 0,080 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (202 mg, 0,80 mmol), $PdCl_2(dppf)$ -DCM (6,5 mg, 0,0080 mmol), KOAc (39 mg, 0,40 mmol) și dioxan (796 μ L). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon timp de 10 min înainte de a fi fost etanșat și încălzit la 90°C peste noapte. După răcirea la RT, reacția a fost partiționată între DCM și apă, extragând faza apoasă cu DCM (3x) după separarea fazelor. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate. Materialul brut a fost utilizat direct în etapa următoare presupunând randament cantitativ.

Etapa 2: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil. Un amestec de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**, Etapa 6; 300 mg, 1,19 mmol), (4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)carbamate de terț-butil (1158 mg, 1,19 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (138 mg, 0,119 mmol) și Na_2CO_3 (2 M aq, 3,6 mL, 7,14 mmol) în dioxan (6,0 mL) a fost stropit cu argon timp de 10 min apoi încălzit la 80°C peste noapte. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu apă (10 mL) și extrasă cu 4:1 DCM:IPA (5x10 mL). Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, și filtratul a fost concentrat, apoi purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0-10% MeOH în DCM) pentru a da produsul din titlu ca solid (173 mg, 31%). MS (apci) $m/z = 464,2$ (M+H).

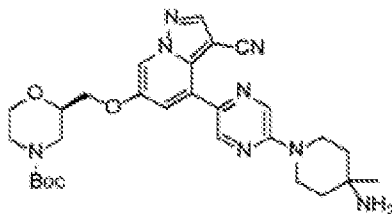
Etapa 3: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de (1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-

a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbat de terț-butil (173 mg, 0,336 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat TFA (2 mL). După ce s-a agitat la RT timp de 30 min, reacția a fost diluată cu Et₂O (20 mL) și filtrată pentru a da produsul din titlu (163 mg, 78%). MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).

Intermediar P175

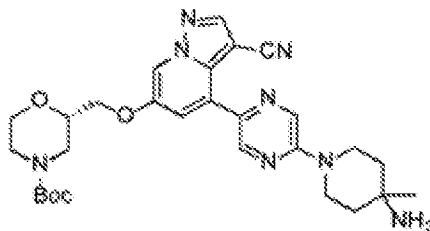
5 **1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină**

Un amestec de 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazolo[1,5-a]piridină (**P167** 55 mg, 0,18 mmol), 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină (**R47**, 40 mg, 0,18 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triizopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfan (17 mg, 0,036 mmol), și Pd₂(dba)₃ (8,2 mg, 0,0089 mmol) în 1,4-dioxan (891 μL) și K₃PO₄ (2 M aq, 267 μL) a fost stropit cu argon înainte de a fi etanșat și încălzit la 80 °C peste noapte. După răcirea la RT, reacția a fost diluată cu DCM, spălată cu apă și saramură, apoi uscată (Na₂SO₄), filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu (0-20% MeOH în DCM cu 0,2% NH₄OH) pentru a da compusul din titlu (29 mg, 44%). LCMS m/z = 373,1 (M+H).

Intermediar P176

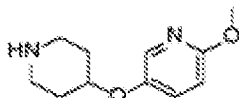
15 **(R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil**

Compusul din titlu (36 mg, 16%) a fost preparat printr-o metodă similară cum s-a descris în **Intermediar P175**, înlocuind 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridină cu (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P140**). LCMS m/z = 549,3 (M+H).

Intermediar P177

25 **(S)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil**

Compusul din titlu (36 mg, 16%) a fost preparat printr-o metodă similară cum s-a descris în **Intermediar P175**, înlocuind 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridină cu (S)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P146**). LCMS m/z = 549,3 (M+H).

Intermediar R13

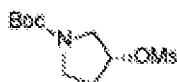
30 **(2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridină**

Etapa 1: Preparare de 4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. O soluție de 6-metoxipiridin-3-ol (100 mg, 0,799 mmol) și 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (161 mg,

0,799 mmol) în THF a fost tratată cu PPh_3 (231 mg, 0879 mmol), apoi stropită cu $Ar_{(g)}$ timp de 5 min. În timp ce s-a agitat la temperatura ambiantă, amestecul a fost tratat încet cu DIAD (186 μ L, 0,959 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 9 ore la temperatura ambiantă, apoi peste noapte la 70°C înainte de introducerea de DIAD suplimentar (186 μ L, 0,959 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la 70°C și apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. După concentrarea amestecului de reacție *in vid*, reziduul a fost suspendat în DCM și spălat cu Na_2CO_3 (apoasă) saturată, apă și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (246 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 309,15 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (246 mg, 0,80 mmol) în DCM (4,0 mL) a fost tratată cu TFA (4,0 mL, 0,80 mmol), apoi agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă înainte de introducerea de TFA suplimentar (1 mL). După agitare timp de 45 min la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (127,5 mg, randament 77%). MS (apci) m/z = 209,1 (M+H).

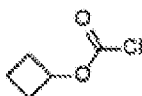
Intermediar R14



(R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil

O soluție de N-terț-butoxicarbonil-(R)-(-)-3-pirolidinol (2,0 g, 10,7 mmol) în DCM (28 mL) a fost tratată cu TEA (2,9 mL, 21,4 mmol). Soluția a fost răcită la 0°C timp de 30 minute. Apoi s-a adăugat clorură de metansulfonil (868 μ L, 11,2 mmol). Reacția a fost agitată la 0°C timp de 30 minute. Reacția a fost diluată cu DCM și spălată cu $NaHCO_3$ (apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (2,83 g, randament 100%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,24 (s, 1H), 3,55-3,38 (m, 3H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

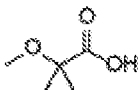
Intermediar R25



Carbonocloridat de ciclobutil

Compusul din titlu (93,3 mg, 0,693 mmol, randamentul cantitativ este acceptat) a fost preparat și prelucrat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru (S)-tetrahidrofuran-3-il carbonocloridat (Intermediar R54), înlocuind (S)-tetrahidrofuran-3-ol (100 mg, 1,13 mmol) cu ciclobutanol (54,3 μ L, 0,693 mmol).

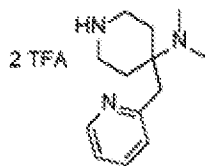
Intermediar R26



Acid 1-metoxiciclopropan-1-carboxilic

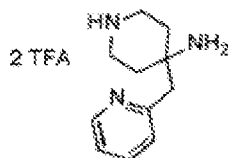
Etapa 1: Preparare de 1-metoxiciclopropan-1-carboxilat de metil. O soluție de acid 1-hidroxi-1-ciclopropancarboxilic (1,02 g, 9,99 mmol) în DMF (33 mL) a fost tratată secvențial cu iodometan (1,56 mL, 25,0 mmol) și NaH (60 g.% în ulei mineral; 1,00 g, 25,0 mmol), apoi agitată timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă, și apoi extras cu Et_2O (2x). Extractele organice combinate au fost spălate secvențial cu apă (3x) și saramură (1x), și apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu de puritate suficientă să poată fi dus în etapa 2 (1,30 g, randament cantitativ).

Etapa 2: Preparare de acid 1-metoxiciclopropan-1-carboxilic. O soluție de 1-metoxiciclopropan-1-carboxilat de metil brut (Etapa 1; 1,30 g, 9,99 mmol, acceptat) în 1:1 THF:MeOH (60 mL) a fost tratată cu 2,0 M KOH (14,99 mL, 29,97 mmol), apoi s-a agitat timp de 60 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu Et_2O , și extras cu 1,0 M $NaOH$ (2x). Extractele apoase combinate au fost acidulate la pH ~2 cu adăugarea de 4,0 M HCl , apoi extrase cu DCM (2x). Extractele DCM combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (240 mg, randament 99%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,14-1,04 (m, 4H).

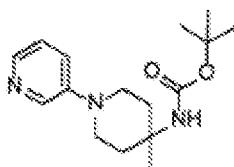
Intermediar R29**Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de N,N-dimetil-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amină**

Etapa 1: Preparare de 4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. O soluție de 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (50,2 mg, 0,172 mmol) în DCM (1,15 mL) a fost tratată cu formaldehidă (37 g.% în apă cu 5-15% MeOH stabilizator; 64,7 μ L, 0,861 mmol) și NaBH(AcO)₃ (365 mg, 1,72 mmol), și agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și amestecul bifazic a fost extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură. După extragerea înapoi, a tuturor extractelor apoase o dată din nou cu DCM, toate extractele DCM au fost combinate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (50-100% EtOAc/hexani urmată de 0-10% MeOH în EtOAc) pentru a oferi curat compusul din titlu (55 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

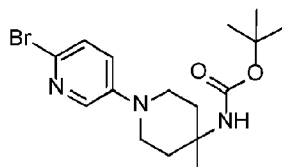
Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de N,N-dimetil-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amină. Un amestec de 4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (55 mg, 0,172 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratat cu TFA (1 mL, 6,51 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă înainte de concentrarea amestecului *in vid* pentru a da compusul din titlu (77,0 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 220,1 (M+H).

Intermediar R41**Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amină**

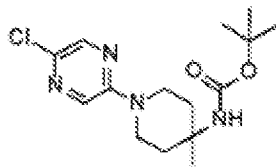
Un amestec de 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (200 mg, 0,686 mmol) în DCM (0,25 mL) a fost tratat cu TFA (0,25 mL, 3,27 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1,75 ore la temperatura ambiantă înainte de concentrarea amestecului *in vid* pentru a da compusul din titlu (287 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 192,2 (M+H).

Intermediar R44**(4-Metil-1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamat de terț-butil**

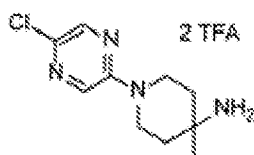
Într-un tub de presiune, o suspensie de 3-bromopiridină (304,9 μ L, 3,165 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamat de terț-butil (678,2 mg, 3,165 mmol), și Cs₂CO_{3(s)} (2,062 g, 6,329 mmol) în dioxan (15 mL) a fost stropită cu N_{2(g)} timp de 5 min apoi tratată cu X-phos (150,9 mg, 0,3165 mmol) și Pd₂(dba)₃ (144,9 mg, 0,1582 mmol). Amestecul rezultat a fost stropit cu N_{2(g)}. După etanșarea vasului, amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost diluată cu apă (25 mL) și extrasă cu DCM (2 x 25 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-50% acetonă/hexani) pentru a da compusul din titlu (639,9 mg, randament 81%). MS (apci) m/z = 292,2 (M+H).

Intermediar R45**(1-(6-Bromopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamat de terț-butil**

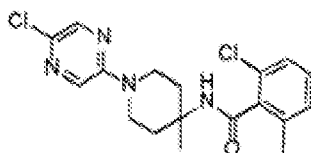
O soluție de (4-metil-1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)carbammat de terț-butil (**Intermediar R44**; 50 mg, 0,172 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost răcită la 0°C, apoi tratată cu NBS (30,5 mg, 0,172 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la 0°C, și apoi diluat cu apă. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM (2 × 1 mL). Extractele organice combinate au fost concentrate parțial, apoi purificate direct prin cromatografie pe siliciu (0-90% acetona/hexani) pentru a da compusul din titlu (50,2 mg, randament 79%). MS (apci) $m/z = 372,2$ (M+H).

Intermediar R46**(1-(5-Cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbammat de terț-butil**

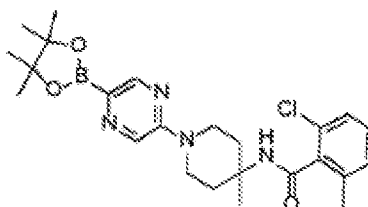
Într-un vas etanșat, un amestec de (4-metilpiperidin-4-il)carbammat de terț-butil (1,44 g, 6,71 mmol), 2,5-dicloropirazină (1,00 g, 6,71 mmol) și $K_2CO_{3(s)}$ (4,64 g, 33,6 mmol) în dioxan (67,1 mL) a fost agitat timp de 60 ore la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost diluată cu EtOAc, filtrată prin Celite® apoi concentrată *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu (657 mg, randament 30%). MS (apci) $m/z = 327,1$ (M+H).

Intermediar R47**Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină**

Un amestec de (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbammat de terț-butil (**Intermediar R46**; 500 mg, 1,53 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost tratat cu TFA (0,25 mL, 3,27 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă înainte de concentrarea amestecului *in vid* pentru a da compusul din titlu (696 mg, randament cantitativ). MS (apci) $m/z = 227,1$ (M+H).

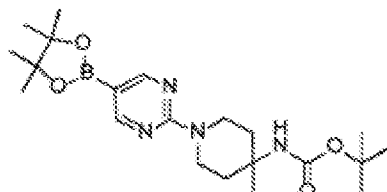
Intermediar R48**2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă**

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină (**Intermediar R47**; 596 mg, 1,31 mmol) în DCM (26 mL) a fost tratată secvențial cu acid 2-cloro-6-metilbenzoic (1,345 g, 7,89 mmol), HATU (1,999 g, 5,26 mmol) și DIEA (4,6 mL, 26,3 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, înainte de concentrarea amestecului *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-60% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu (360 mg, randament 72%). MS (apci) $m/z = 379$ (M+H).

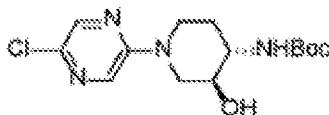
Intermediar R49**2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)benzamidă**

Într-un vas de presiune, un amestec de 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Intermediar R48**; 730 mg, 1,92 mmol), bis(pinacolato)diboron (4,888 g, 19,2 mmol), KOAc (944 mg, 9,62 mmol) și $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (157 mg, 0,192 mmol), în dioxan (19,25 mL) a fost stropit cu $Ar_{(g)}$. Vasul a fost etanșat, și amestecul a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la

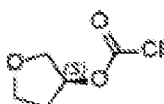
temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, și filtrat printr-un filtru GF/F. Filtratul a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost triturat cu pentan (50 mL). Suspensia rezultată a fost sonicată timp de 4 min, și apoi filtrată. Solidele au fost colectate pentru a da compusul din titlu (980 mg, randament 54%). MS (apci) $m/z = 389,1$ (M+H).

Intermediar R50**(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamat de terț-butil**

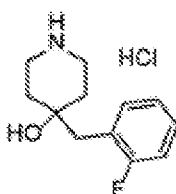
Într-un vas de presiune, un amestec de (4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (0,23 g, 1,1 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidină (0,2 g, 0,89 mmol) și K_2CO_3 (944 mg, 9,62 mmol) a fost combinat în dioxan (8,9 mL). Vasul a fost etanșat, și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost conservat ca suspensie (adică fără prelucrare suplimentară, purificare sau izolare) conținând compusul din titlu (370 mg, randament cantitativ acceptat). MS (apci) $m/z = 419,3$ (M+H).

Intermediar R53**((3S,4S)-1-(5-cloropirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de terț-butil**

O soluție de 2,5-dicloropirazină (217 mg, 1,46 mmol), ((3S,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (300 mg, 1,387 mmol) și K_2CO_3 (575 mg, 2,25 mmol) în DMSO (2,3 mL) a fost agitată la 90°C timp de 12 ore, apoi la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost diluată cu apă (15 mL) și extrasă cu DCM (3×15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (15 mL), uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-15% MeOH/DCM) urmată de cromatografie cu fază inversă (0 până la 98% MeCN/apă). Frațiunile conținând produsul au fost combinate, concentrate pentru a îndepărta majoritatea ACN, diluate cu $NaHCO_3$ sat. (15 mL) și extrase cu DCM (3×15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (15 mL) și uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (180,7 mg, randament 40%). MS (apci) $m/z = 329,2$ (M+H).

Intermediar R54**Carbonocloridat de (S)-tetrahidrofuran-3-il**

O soluție de trifosgen (111 mg, 0,375 mmol) în DCM (284 μ L) a fost agitată la 0°C, în timp ce s-a adăugat secvențial în picătură (S)-tetrahidrofuran-3-ol (100 mg, 1,13 mmol) și o soluție de piridină (91,8 μ L, 1,13 mmol) în DCM (0,15 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1,5 ore la 0°C, apoi timp de încă 0,5 ore suplimentare la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost filtrat pentru a îndepărta piridiniumul solid. Filtratul conținând compusul din titlu în DCM a fost colectat și utilizat așa cum este în etapele ulterioare presupunând randament cantitativ.

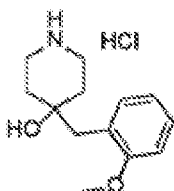
Intermediar R55**Clorhidrat de 4-(2-fluorobenzil)piperidin-4-ol**

Etapă 1: Preparare de 4-(2-fluorobenzil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de clorură de (2-fluorobenzil)magneziu (0,5 M în Et_2O , 2,4 mL, 1,227 mmol) răcită la -78°C s-a

adăugat 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (203,7 mg, 1,022 mmol) în porții. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească gradual până la RT și a fost agitat peste noapte. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, reziduul a fost preluat în DCM și spălat cu apă și sare. Stratul organic a fost concentrat și materialul brut a fost tratat cu cromatografie pe siliciu (0-70% EtOAc în hexani) pentru a da

compusul din titlu ca ulei incolor (143,9 mg, 45,5%). MS (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).
 Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 4-(2-fluorobenzil)piperidin-4-ol. O soluție de 4-(2-fluorobenzil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (143,9 mg, 0,4651 mmol) în 1,4-dioxan (0,5 mL) a fost tratată cu HCl conc. (0,038 mL, 0,46 mmol) și agitată la RT timp de 1 oră. Îndepărtarea solventului sub presiune redusă a dat produsul din titlu ca ulei incolor (114 mg, randament 99%). MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

Intermediar R56

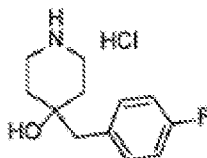


Clorhidrat de 4-(2-metoxibenzil)piperidin-4-ol

Etapa 1: Preparare de 4-hidroxi-4-(2-metoxibenzil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de clorură de (2-metoxibenzil)magneziu (0,25 M în 2-metiltetrahidrofuran, 4,8 mL, 1,2 mmol) răcită la -78°C s-a adăugat 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (207,0 mg, 1,04 mmol) în porții. Reacția a fost agitată la -78°C timp de 2 ore înainte de a fi fost stinsă cu NH₄Cl (apoasă) sat.. După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3x). Extractele organice au fost combinate, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-70% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu ca ulei incolor (64,1 mg, 19 %). MS (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 4-(2-metoxibenzil)piperidin-4-ol. Produsul din titlu (51 mg, 99%) a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă pentru prepararea Intermediarului R55, Etapa 2. MS (apci) m/z = 222,2 (M+H).

Intermediar R57

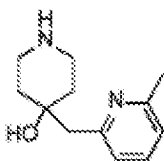


Clorhidrat de 4-(4-fluorobenzil)piperidin-4-ol

Etapa 1: Preparare de 4-(4-fluorobenzil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de clorură de (4-fluorobenzil)magneziu (0,5 M în 2-metiltetrahidrofuran, 7,5 mL, 3,75 mmol) răcită la 0°C s-a adăugat 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (496,4 mg, 2,49 mmol) în porții. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min înainte de a fi fost stins cu NH₄Cl (apoasă) sat.. După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3x). Extractele organice au fost combinate, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-70% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu ca ulei incolor (950,5 mg, 73%). MS (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 4-(2-metoxibenzil)piperidin-4-ol. Produsul din titlu (51 mg, 99%) a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă pentru prepararea Intermediarului R55, Etapa 2. MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

Intermediar R58



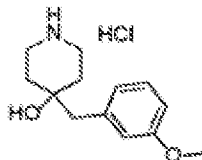
4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

Etapa 1: Preparare de 4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La un flacon care a fost uscat sub vid la căldură s-a adăugat 2,6-dimetilpiridină (0,06 mL, 0,5 mmol) și THF uscat (1,1 mL) sub argon. După răcirea la -78°C, s-a introdus n-BuLi (2,5 M în THF, 0,17

mL, 0,43mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească până la 0°C, apoi răcită la -78°C din nou, și s-a adăugat 1-benzilpiperidin-4-onă (66 mg, 0,33mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească încet până la RT și s-a agitat timp de 3 ore înainte de a fi partiționată între DCM și apă. După separarea fazelor și extragerea fazei apoase cu DCM (2 x), extracte organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-20% MeOH în DCM) pentru a da compusul din titlu (73 mg, 71%). MS (apci) m/z = 307,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol. Un amestec de 4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (73 mg, 0,24 mmol) în DCM (3 mL) și TFA (2 mL) a fost agitat la RT timp de 2 ore înainte de a fi fost concentrată. Reziduul a fost preluat în cantitate minimă de MeOH și trecut printr-un dop de rășină PI-HCO₃. Îndepărtarea solventului sub presiune redusă a dat compusul din titlu cu randament cantitativ. MS (apci) m/z = 207,1 (M+H).

Intermediar R59

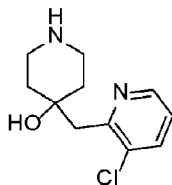


Clorhidrat de 4-(3-metoxibenzil)piperidin-4-ol

Etapa 1: Preparare de 4-hidroxi-4-(3-metoxibenzil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de clorură de (3-metoxibenzil)magneziu (0,25 M în 2-metiltetrahidrofuran, 15 mL, 3,75 mmol) răcită la 0°C s-a adăugat 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (678 mg, 3,40 mmol) în porții. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească încet până la RT și a fost agitat peste noapte înainte de a fi stins cu NH₄Cl (apoasă) sat.. După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3x). Extractele organice au fost combinate, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-70% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu ca ulei incolor (1,09 g). MS (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 4-(3-metoxibenzil)piperidin-4-ol. Produsul din titlu a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă pentru prepararea Intermediarului R55, Etapa 2. MS (apci) m/z = 222,1 (M+H).

RE23649-093

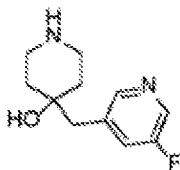


4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

Etapa 1: Preparare de 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil. O soluție de 3-cloro-2-metilpiridină (64,2 mg, 0,50 mmol) în THF (1 mL) a fost stropită cu N₂ și răcită la -78°C înainte de adăugarea de n-butillitiu (2,5 M THF, 0,16 mL, 0,41 mmol) în picătură. După ce s-a agitat la -78°C timp de 45 min, amestecul a fost încălzit la RT și agitat timp de 2 ore înainte de a fi răcit din nou la -78°C. O soluție de 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (74,2 mg, 0,37 mmol) în THF (1,5 mL) a fost adăugată în picătură. După agitare timp de 2 ore la -78°C, amestecul a fost încălzit la RT și agitat timp de 2 zile. Reacția a fost apoi partiționată între EtOAc și NH₄Cl (apoasă) sat.. După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3x). Extractele organice au fost combinate, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu ca ulei incolor (103,5 mg, 85%). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H-Boc).

Etapa 2: Preparare de 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol. O soluție de 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (103,5 mg, 0,32 mmol) în DCM (1,5 mL) a fost tratată cu TFA (1,5 mL) și agitată la RT peste noapte. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, reziduul a fost tratat cu NaHCO₃ (sat.) și extras cu 4:1 DCM/IPA (4x). Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază și concentrate pentru a da produsul din titlu ca ulei incolor (71,1 mg, 99%). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

Intermediar R61



4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperidin-4-ol

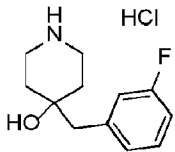
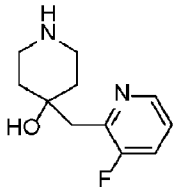
Etapa 1: Preparare de 4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil. O soluție de 3-fluoro-5-metilpiridină (279 mg, 2,51 mmol) în THF (1,5 mL) a fost stropită cu N₂ și răcită la -78°C înainte de adăugarea de butyllitium (2,5 M THF, 0,79 mL, 1,99 mmol) în picătură. După 5 min de agitare, s-a adăugat o soluție de 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (359,7 mg, 1,805 mmol) în THF (1,5mL) în picătură, și agitarea a continuat timp de alte 5 min. Reacția a fost apoi stinsă cu NH₄Cl (apoasă) sat. și filtrată. După separarea fazelor, stratul organic a fost spălat cu apă, uscat (Na₂SO₄), filtrat și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani) pentru a da produsul din titlu ca ulei incolor (104,9 mg, 18,7%). MS (apci) m/z = 211,1 (M+H-Boc).

Etapa 2: Preparare de 4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperidin-4-ol. Produsul din titlu a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă pentru prepararea Intermediarului R60, Etapa 2. MS (apci) m/z = 211,2 (M+H).

Compușii din Tabelul R1 au fost preparați utilizând metode similare cum s-au descris pentru prepararea Intermediarului R56 (Metoda A), Intermediarului R57 (Metoda B), Intermediarului R60 (Metoda C), Intermediarului R55 (Metoda D) sau Intermediarului R58 (Metoda E), utilizând reactiv adecvat și condiții cromatografie pentru Etapa 1.

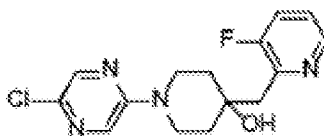
Tabelul R1

Intermediar	Metodă	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
R62	A		Clorhidrat de 4-(3-metilbenzil)piperidin-4-ol	206,2 (M+H)
R63	A		Clorhidrat de 4-(4-metilbenzil)piperidin-4-ol	206,3 (M+H)
R64	B		Clorhidrat de 4-(2-metilbenzil)piperidin-4-ol	206,2 (M+H)
R65	C		4-((5-metilpirazin-2-il)metil)piperidin-4-ol	208,2 (M+H)
R66	C		Clorhidrat de 4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-ol	223,1 (M+H)

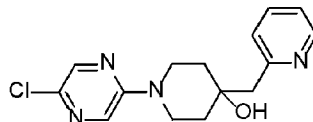
Intermediar	Metodă	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
R67	D		Clorhidrat de 4-(3-fluorobenzil)piperidin-4-ol	210,2 (M+H)
R68	E		4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol	211,2 (M+H)

Intermediar R69**1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol**

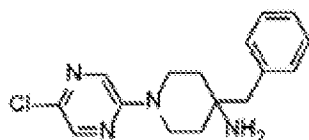
O soluție de 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (R60, 222,0 mg, 0,98 mmol) și 2,5-dicloropirazină (145,9 mg, 0,98 mmol) în DMSO (2 mL) a fost tratată cu DIEA (0,86 mL, 4,90 mmol) și agitată la 100°C peste noapte. După răcirea la RT reacția a fost diluată cu H₂O și extrasă cu 4:1 DCM/IPA (3x). Extractele organice au fost combinate și concentrate. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-80% EtOAc în hexani) pentru a da produsul din titlu ca ulei incolor (206,7 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 339,1 (M+H).

Intermediar R70**1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol**

Produsul din titlu (460 mg, 59%) a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă pentru prepararea **Intermediarului R69**, înlocuind 4-((3-cloropiridin-2-il) metil)piperidin-4-ol cu 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (**Intermediar R68**). MS (apci) m/z = 323,1 (M+H).

Intermediar R71**1-(5-cloropirazin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol**

Produsul din titlu (550 mg, 96%) a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă pentru prepararea **Intermediarului R69**, înlocuind 4-((3-cloropiridin-2-il) metil)piperidin-4-ol cu diclorhidrat de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol. MS (apci) m/z = 305,1 (M+H).

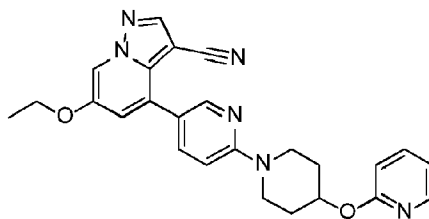
Intermediar R72**4-benzil-1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-amină**

Eta 1: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-benzilpiperidin-4-amină. Un amestec de 4-amino-4-benzilpiperidin-1-carboxilat de *ter*-butil (210 mg, 0,723 mmol) în DCM (2 mL) și TFA (1 mL) a fost agitat la RT timp de ~3 ore înainte de a fi fost concentrat pentru a da compusul din titlu presupunând randament cantitativ. MS (apci) $m/z = 191,2$ (M+H).

Eta 2: Preparare de 4-benzil-1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-amină. La o soluție de 2,5-dicloropirazină (0,1316 mL, 0,7243 mmol) în DMSO (10 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (300,3 mg, 2,173 mmol) urmată de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-benzilpiperidin-4-amină (303 mg, 0,72 mmol). Reacția a fost etanșată și încălzită la 75°C peste noapte. După răcirea la RT, reacția a fost diluată cu EtOAc (10 mL) și apă (20 mL). După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (2x). Extractele organice combinate au fost concentrate și utilizate direct în etapa următoare. MS (apci) $m/z = 303,1$ (M+H).

Exemple sintetice

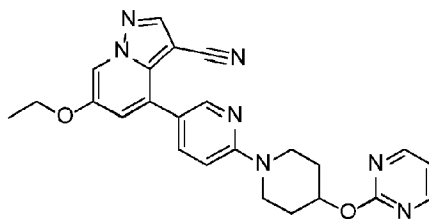
Exemplul 9



6-etoxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**; 30 mg, 0,11 mmol), 2-(piperidin-4-iloxi)piridină (28,4 mg, 0,159 mmol), și TEA (44 μ L, 0,319 mmol) în DMA (500 μ L) a fost agitată peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și stins cu apă. Amestecul bifazic rezultat a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_4(s)$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (40-100% EtOAc/hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (23,6 mg, randament 50%). MS (apci) $m/z = 441,2$ (M+H).

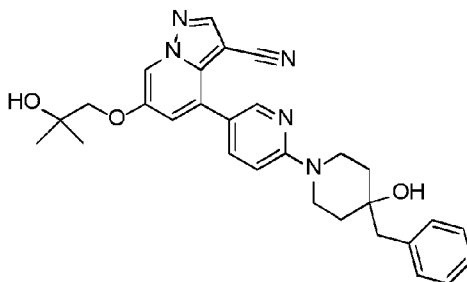
Exemplul 10



6-etoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (18,6 mg, randament 40%) a fost preparat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă în Exemplul 9, înlocuind 2-(piperidin-4-iloxi)piridina cu 2-(piperidin-4-iloxi)pirimidină. MS (apci) $m/z = 442,3$ (M+H).

Exemplul 27

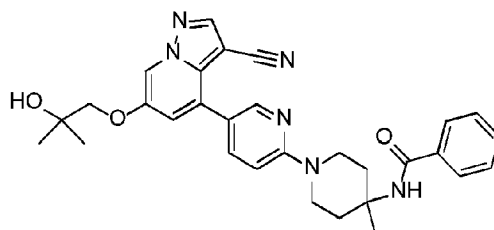


4-(6-(4-benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 29,3 mg, 0,0898 mmol), 4-benzilpiperidin-4-ol (25,8 mg, 0,135 mmol) și TEA (37,5 μ L, 0,269 mmol) în DMA (599 μ L) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și spălat cu DCM. Extractele organice au fost spălate cu sare, apoi uscate pe $Na_2SO_4(s)$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca eluent de gradient)

pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM și spălată cu Na_2CO_3 (apoasă) saturată. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (22,4 mg, randament 50%). MS (apci) $m/z = 498,2$ (M+H).

Exemplul 29



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

-4-

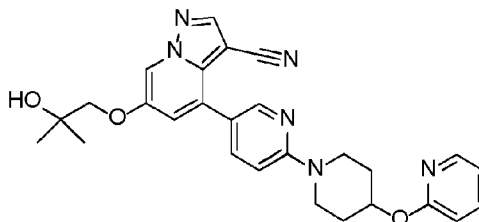
Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 36 mg, 0,0856 mmol), acid benzoic (20,9 mg, 0,171 mmol) și HATU (35,8 mg, 0,0942 mmol) în DCM (856 μL) a fost tratat cu DIEA (74,8 μL , 0,428 mmol) și apoi agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA, apoi filtrat printr-un filtru de seringă. Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (33,2 mg, randament 74%). MS (apci) $m/z = 525,25$ (M+H).

Compușii din Tabelul N au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 29, înlocuind acidul benzoic cu un acid carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul N

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
31		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metoxinicotinamidă	556,3 (M+H)

Exemplul 35



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 29,7 mg, 0,0910 mmol), 2-(piperidin-4-iloxi)piridină (24,3 mg, 0,137 mmol) și TEA (38,1 μL , 0,273 mmol) în DMA (607 μL) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și spălat cu DCM. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost

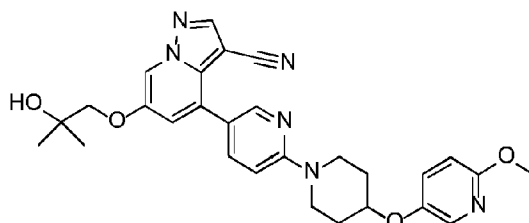
purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvat în DCM și spălată cu Na₂CO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (12,1 mg, randament 27%). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,34(d, 1H), 8,20(s, 1H), 8,15(m, 2H), 7,71(dd, 1H), 7,58(m, 1H), 7,15(d, 1H), 6,86(m, 1H), 6,81(d, 1H), 6,74(d, 1H), 5,35(m, 1H), 4,06(m, 2H), 3,86(s, 2H), 3,55(m, 2H), 2,15(m, 2H), 1,88(m, 2H), 1,40(s, 6H).

Compușii din Tabelul P au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 35, înlocuind 2-(piperidin-4-iloxi)piridina cu piperidina adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător.

Tabelul P

#vE x	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
36		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piperidin-3-iloxi) piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	485,2 (M+H)
37		4-(6-(4-(4-fluorofenoxi) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	502,2 (M+H)
38		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-fenoxipiperidin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
40		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil) piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)
41		4-(6-(4-benzilpiperidin-1-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)

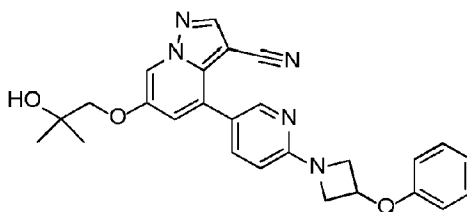
Exemplul 42



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridină (**Intermediar R13**; 66,1 mg, 0,317 mmol) în DMA (794 μ L) a fost tratată cu 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 51,8 mg, 0,159 mmol), și TEA (43,4 μ L, 0,317 mmol). Amestecul rezultat a fost stropit cu $\text{Ar}_{(\text{g})}$ apoi agitat peste noapte la 110°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_3 (apoasă) saturată, și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM și spălată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată. Extractele apoase au fost extrase înapoi cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, și ulterior uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (41 mg, randament 50%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

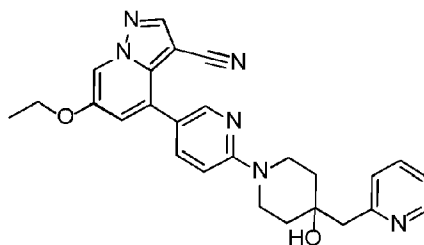
Exemplul 43



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-fenoxiazetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 42,7 mg, 0,131 mmol), 3-fenoxiazetidină (23,4 mg, 0,157 mmol) și TEA (54,7 μ L, 0,393 mmol) în DMA (872 μ L) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și spălat cu DCM. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM și spălată cu Na_2CO_3 (apoasă) saturată. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (14,1 mg, randament 24%). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

Exemplul 44

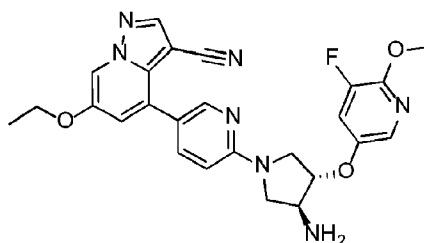


6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,030 g, 0,11 mmol), trietilamină (0,044 mL, 0,32 mmol) și 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (0,041 g, 0,21 mmol) au fost combinate în DMA (0,5 mL) și agitate la 90°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (5 mL), NH_4Cl (apoasă, 5 mL) sat. și apă (20 mL). După separarea fazelor, stratul apos a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, concentrate și purificate prin cromatografie pe siliciu (30-100% EtOAc/hexani) pentru a furniza produsul din titlu ca

solid (0,022 g, randament 46%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (dq, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (qd, 2H), 7,15 (qd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,05 (br s, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,9 (s, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (t, 3H). LCMS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Exemplul 45

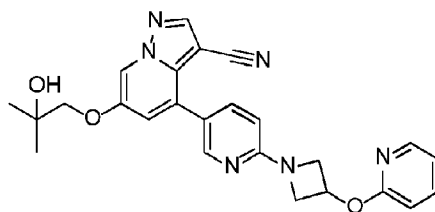


4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirolidin-3-il)carbamit de terț-butil. 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,22 g, 0,76 mmol), N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (0,66 mL, 3,81 mmol), și ((3S,4R)-4-hidroxipirolidin-3-il)carbamit de terț-butil (0,23 g, 1,14 mmol) au fost combinate în DMSO (1,5 mL) și agitate la 100°C timp de 60 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu NH_4Cl sat. și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, concentrate *in vid* și purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc/hexani) pentru a furniza produsul ca solid (0,28 g, randament 80%).

Etapă 2: Preparare de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirolidin-3-il)carbamit de terț-butil (0,030 g, 0,07 mmol), 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ol (0,037 g, 0,26 mmol), și trifenilfosfină (0,068 g, 0,26 mmol) a fost combinat în 1:1 DCM/THF (0,7 mL). Vasul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil de (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,035 mL, 0,26 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 48 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și H_2O , filtrat prin hârtie de separare a fazelor, și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, concentrate *in vid* și purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc/hexani). Frațiunile conținând compusul din titlu protejat cu Boc au fost concentrate, și reziduul a fost diluat cu 6 mL 1:1 DCM/5N HCl în alcool izopropilic. Acest amestec a fost agitat la temperatura camerei 24 ore. Extractele organice combinate au fost spălate cu 2M NaOH și purificate prin cromatografie cu fază inversă (0-80% ACN/Apă [0,1% acid formic]) pentru a furniza compusul din titlu (2,2 mg, randament 7,0%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,4 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (dd, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,3 (s, 2H), 1,45 (t, 3H). LCMS (apci) m/z = 490,1 (M+H).

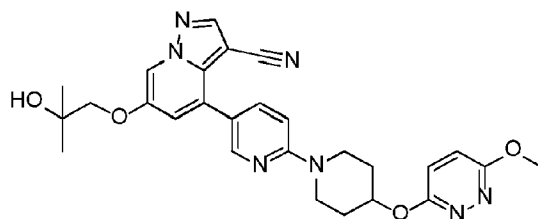
Exemplul 46



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (0,040 g, 0,12 mmol) (**Intermediar P42**), diclorhidrat de 2-(azetidin-3-iloxi)piridină (0,055 g, 0,24 mmol) și trietilamină (0,10 mL, 0,74 mmol) în DMA (0,82 mL) a fost încălzit într-o fiolă etanșată la 90°C peste noapte. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost partiționată între DCM și apă (10 mL fiecare). După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu DCM (2 × 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate. Brutul a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA) pentru a da produsul din titlu ca sare cu TFA, care a fost apoi convertit la baza liberă prin partiționare în DCM și Na_2CO_3 (sat. aqpos). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate pentru a da produsul din titlu (4,7 mg, randament 8,4%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,31 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,39 (s, 6H). LCMS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

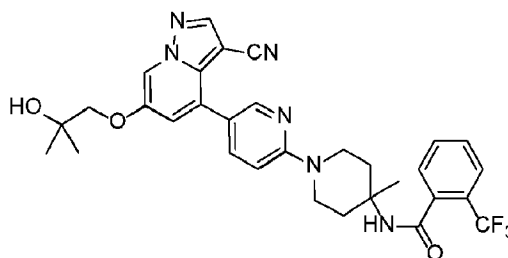
Exemplul 47



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **piridin-3-**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (0,031 g, 0,095 mmol) (**Intermediar P42**), diclorhidrat de 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină (0,090 g, 0,32 mmol), trietilamină (0,10 mL, 0,76 mmol) în DMA (0,32 mL) a fost încălzit într-o fiolă etanșată la 95°C peste noapte. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (10 mL) și spălat secvențial cu NaHCO₃ sat. (15 mL), apă (2 x 15 mL) și saramură (15 mL), apoi uscat (Na₂SO₄), filtrat și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,01% TFA) și fracțiunile de produs combinate au fost concentrate și convertite la baza liberă cu NaHCO₃ sat. (15 mL). Stratul apos a fost extras cu DCM (3 x 15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (15 mL), uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate pentru a da compusul din titlu ca solid alb (22,5 mg, randament 46%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,32 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). LCMS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

Exemplul 52



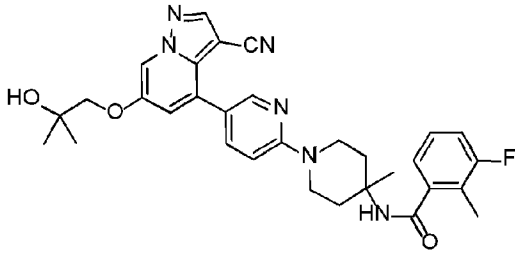
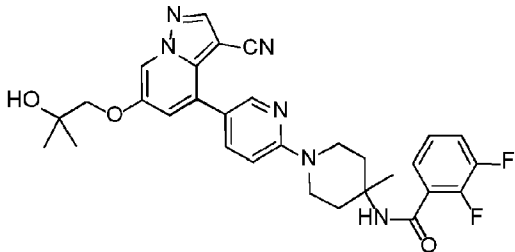
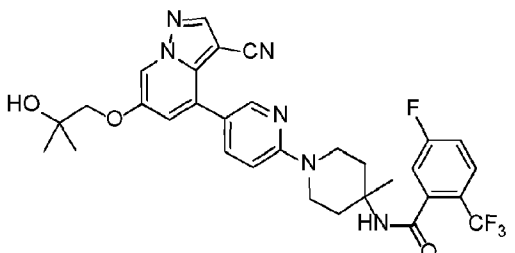
N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **-4-metilpiperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamidă**

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), și acid 2-(trifluorometil)benzoic (25 mg, 0,13 mmol) în DMSO (1 mL) a fost tratat cu DIEA (83 μL, 0,48 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo*. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost apoi uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM cu 0,1-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (37 mg, randament 53%) MS (apci) m/z=593,3 (M+H).

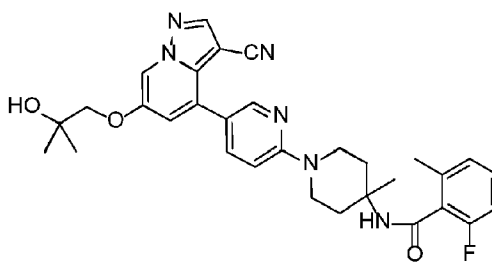
Compușii din Tabelul Q au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 52, înlocuind acidul 2-(trifluorometil)benzoic cu un acid carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul Q

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
53		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilbenzamidă	557,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			
54		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3-difluoro benzamidă	561,3 (M+H)
55		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamidă	611,3 (M+H)

Exemplul 56



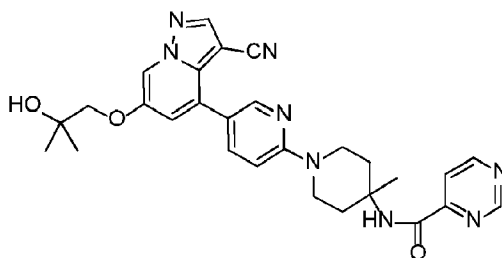
5 **N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilbenzamidă** **-4-**

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (90 mg, 0,24 mmol), și acid 2-fluoro-6-metilbenzoic (37 mg, 0,24 mmol) în DMSO (1 mL) a fost tratat cu DIEA (93 μL, 0,54 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM cu 0,1-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (35 mg, randament 53%) MS (apci) m/z= 557,3 (M+H).

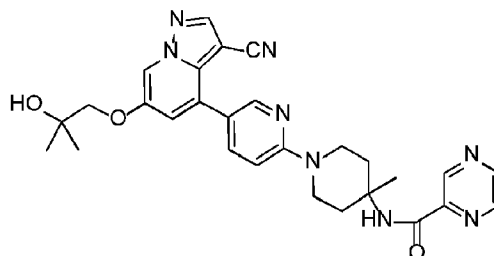
15 Compușii din Tabelul R au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 56, înlocuind acidul 2-fluoro-6-metilbenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

20 **Tabelul R**

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
57		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,4-difluorobenzamidă	561,3 (M+H)
58		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,6-dimetilizonicotinamidă	554,3 (M+H)

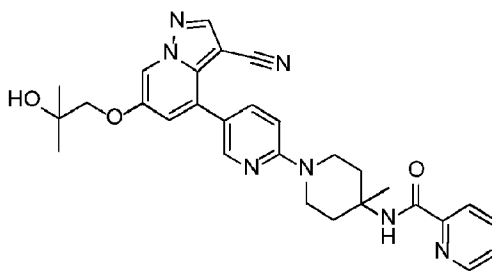
Exemplul 59

- 5 **N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-carboxamidă** -4-
- Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 43 mg, 0,10 mmol), HATU (77,8 mg, 0,21 mmol), și acid pirimidin-4-carboxilic (12,7 mg, 0,10 mmol) în DMSO (600 μL) a fost tratat cu
- 10 DIEA (80 μL, 0,46 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost apoi uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM cu 0,1-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (35 mg, randament 53%). MS (apci) m/z= 527,3 (M+H).

15 **Exemplul 60**

- N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,4-difluorobenzamidă** -4-
- 20 Compusul a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 59, înlocuind acidul pirimidin-4-carboxilic cu acid pirazin-2-carboxilic. MS (apci) m/z= 527,2 (M+H).

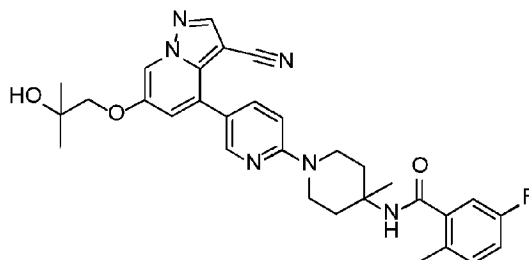
Exemplul 61



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)metilpiperidin-4-il)picolinamidă **-4-**

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 35 mg, 0,08 mmol), HATU (34,8 mg, 0,09 mmol), și acid picolinic (22,6 mg, 0,18 mmol) în DCM (832 μ L) a fost tratat cu DIEA (47 μ L, 0,35 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (43,7 mg, randament 49,3%). MS (apci) m/z = 526,20 (M+H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (dt, 1H), 8,16 (s, br, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Exemplul 62



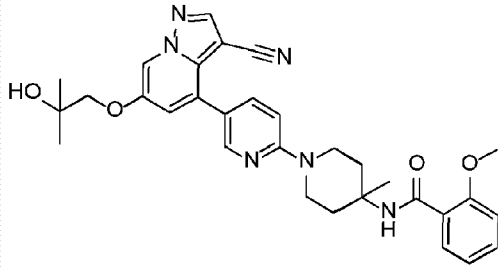
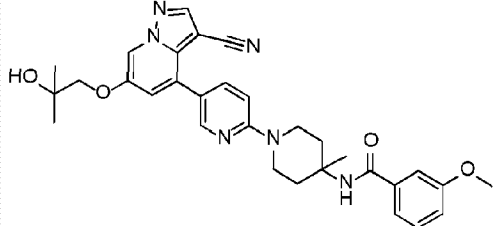
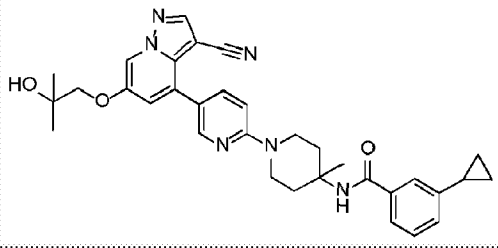
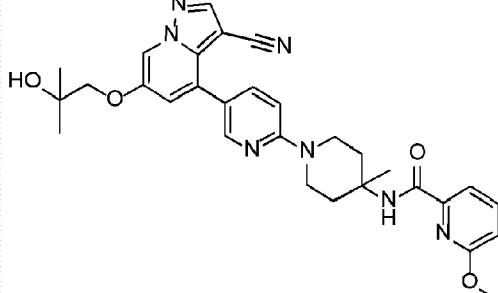
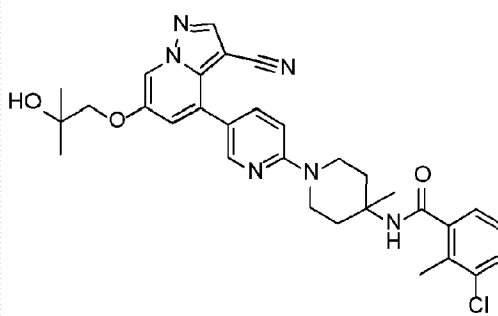
N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă **-4-**

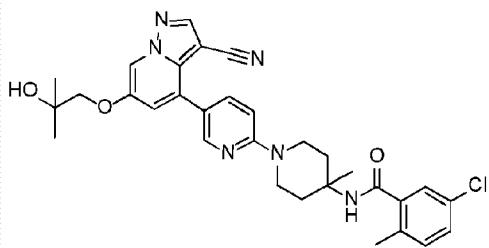
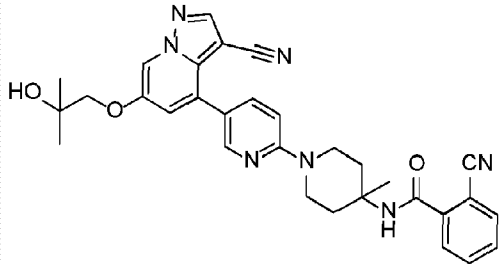
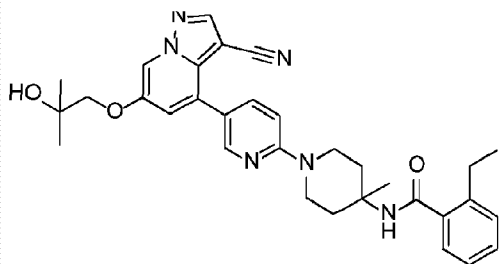
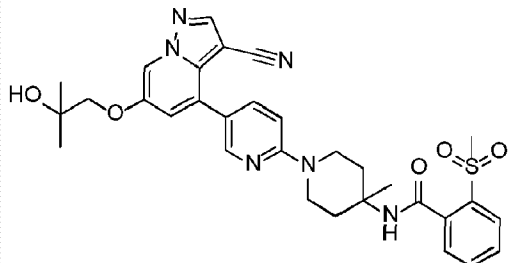
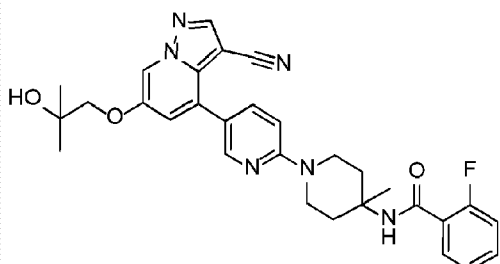
Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 15,8 mg, 0,038 mmol), HATU (15,7 mg, 0,041 mmol), și acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (11,6 mg, 0,075 mmol) în DCM (1,07 mL) a fost tratat cu DIEA (33 μ L, 0,19 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (11,2 mg, randament 53,6%). MS (apci) m/z = 557,3 (M+H), ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,50 (s, br, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Compușii din Tabelul S au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 62, înlocuind acidul 5-fluoro-2-metilbenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

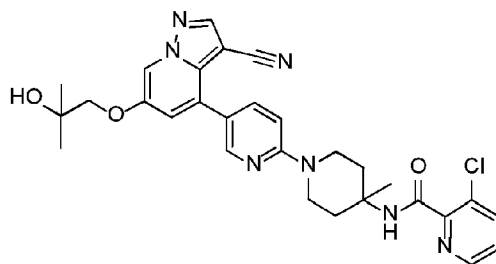
Tabelul S

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
63		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)piridazin-3-carboxamidă	527,20 (M+H)
64		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,5-difluorobenzamidă	561,2 (M+H)
65		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluorobenzamidă	543,2 (M+H)
66		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamidă	539,3 (M+H)
67		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-ciclopropilbenzamidă	565,3 (M+H)
68		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metoxibenzamidă	555,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			
69		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamidă	555,3 (M+H)
70		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-ciclopropilbenzamidă	565,3 (M+H)
71		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metoxipicolinamidă	556,3 (M+H)
72		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamidă	573,3 (M+H)
73		5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamidă	573,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			
74		2-ciano-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	550,3 (M+H)
75		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-etilbenzamidă	553,3 (M+H)
76		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-(metilsulfonil)benzamidă	603,3 (M+H)
77		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-fluorobenzamidă	543,3 (M+H)

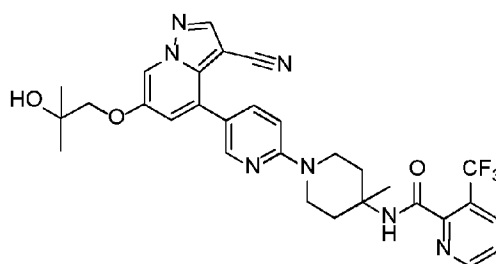
Exemplul 78



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), și acid 3-cloropicolinic (37 mg, 0,24 mmol) în DMSO (1,2 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (100 μ L, 0,59 mmol) și apoi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (45 mg, randament 68%). MS (apci) $m/z = 560,2$ (M+H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (s, br, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

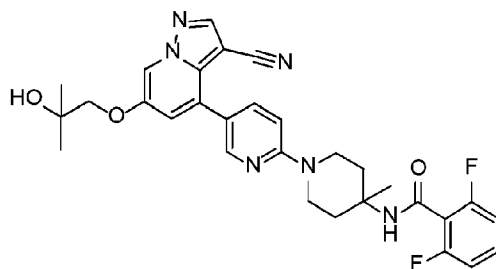
Exemplul 79



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamidă

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), și acid 3-(trifluorometil)picolinic (45,4mg, 0,24 mmol) în DMSO (1,19 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (104 μ L, 0,60 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (46,5 mg, randament 66%). MS (apci) $m/z = 594,3$ (M+H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,8,71 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,52 (s, br, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Exemplul 80

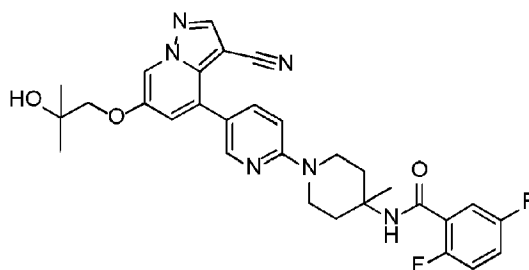


N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)metilpiperidin-4-il)-2,6-difluorobenzamidă

-4-

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), și acid 2,6-difluorobenzoic (37,6 mg, 0,24 mmol) în DMSO (1,19 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (104 μL, 0,60 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoașă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (46,5 mg, randament 66%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

Exemplul 81



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)metilpiperidin-4-il)-2,5-difluorobenzamidă

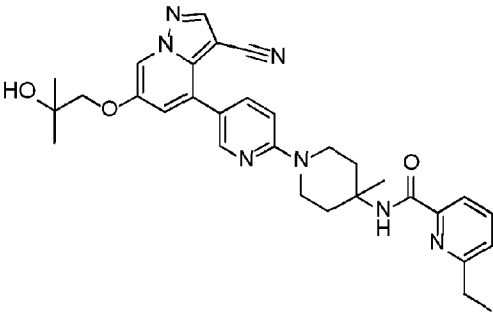
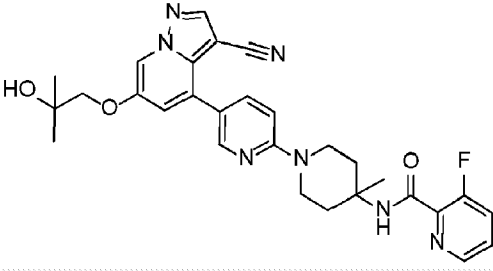
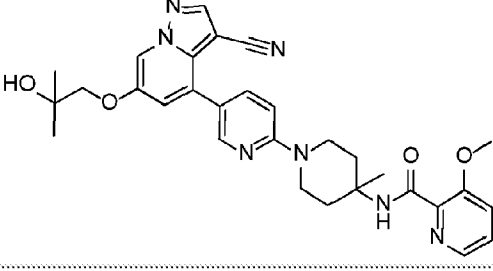
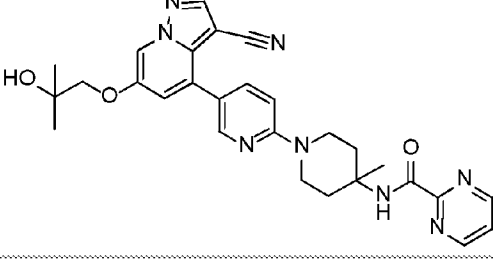
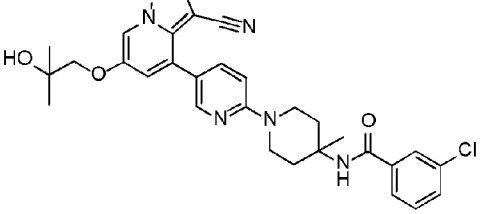
-4-

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 67 mg, 0,16 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol), și acid 2,5-difluorobenzoic (50 mg, 0,32 mmol) în DMSO (1,6 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (0,14 mL, 0,80 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratat cu NaHCO₃(apoașă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (57 mg, randament 64%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

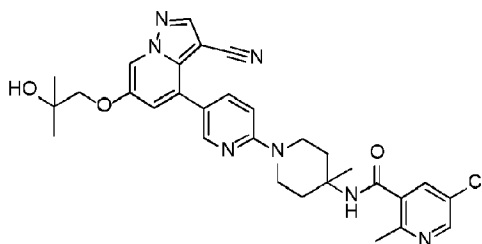
Compușii din Tabelul T au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 81, înlocuind acidul 2,5-difluorobenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au izolați curat după prurificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul T

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
82		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-etilpicolinamidă	554,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			
83		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoropicolinamidă	544,3 (M+H)
84		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metoxipicolinamidă	556,3 (M+H)
85		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-carboxamidă	527,2 (M+H)
86		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	559,2 (M+H)

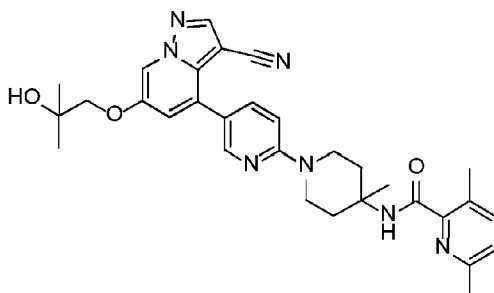
Exemplul 87



5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilnicotinamidă

Un amestec de doclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P48**; 53 mg, 0,107 mmol), HATU (44,9mg, 0,118 mmol), și acid 5-cloro-2-metil-3-piridincarboxilic (36,9 mg, 0,107 mmol) în DMSO (1,28 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (0,09 mL, 0,54 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (26,1 mg, randament 42%). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H).

Exemplul 88



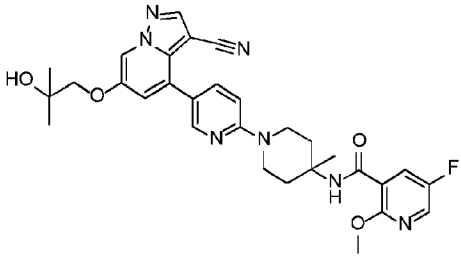
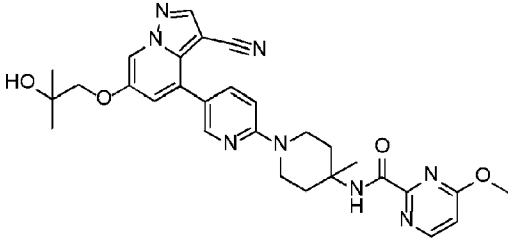
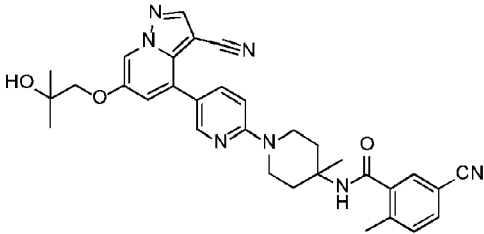
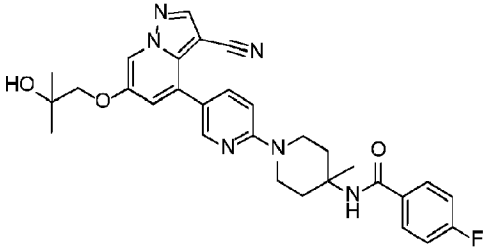
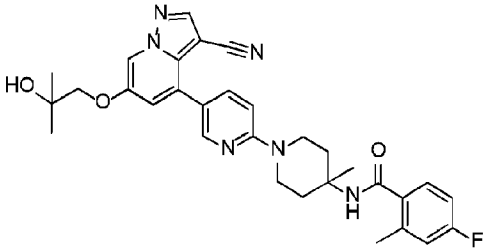
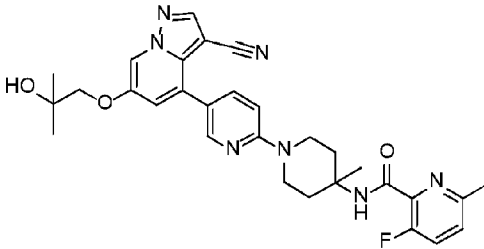
N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,6-dimetilpicolinamidă

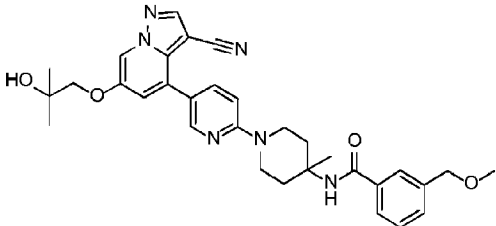
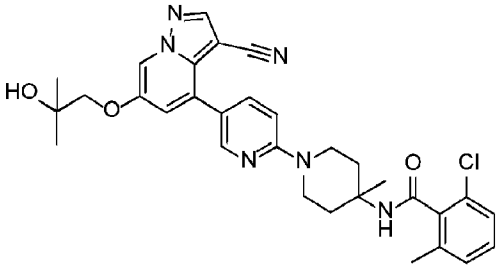
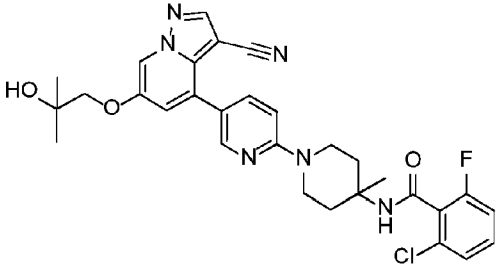
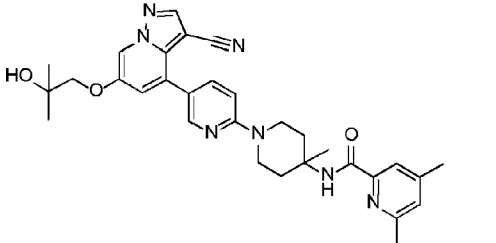
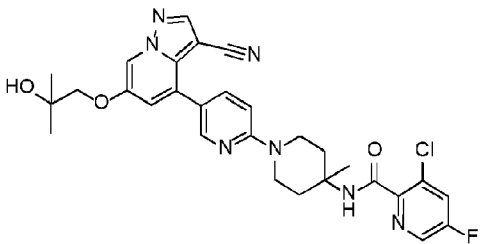
Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P48**; 63 mg, 0,128 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol), și acid 3,6-dimetilpicolinic (38,6 mg, 0,26 mmol) în DMSO (1,28 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (0,11 mL, 0,64 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (57 mg, randament 64%). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

Compușii din Tabelul U au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 88, înlocuind acidul 3,6-dimetilpicolinic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

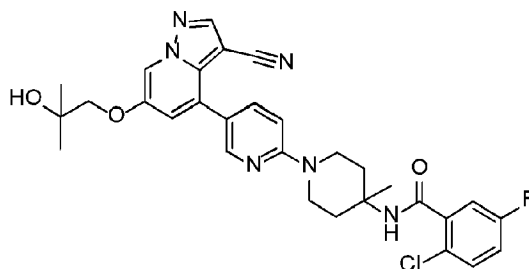
Tabelul U

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
89		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxinicotinamidă	574,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			
90		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metoxipirimidin-2-carboxamidă	557,3 (M+H)
91		5-ciano-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamidă	564,3 (M+H)
92		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-fluoro benzamidă	543,2 (M+H)
93		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-fluoro-2-metilbenzamidă	557,3 (M+H)
94		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-6-metilpicolinamidă	558,3 (M+H)
100		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-	569,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
		4-((1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-(metoximetil)benzamidă	
101		2-cloro-N-((1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă	573,2 (M+H)
102		2-cloro-N-((1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluorbenzamidă	577,2 (M+H)
103		N-((1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4,6-dimetilpicolinamidă	554,3 (M+H)
104		3-cloro-N-((1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	578,2 (M+H)

Exemplul 105



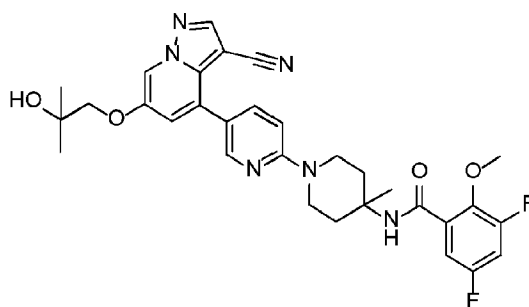
2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă. Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril (**Intermediar P48**; 56 mg, 0,11 mmol), HATU (47,5 mg, 0,125 mmol), și acid 2-cloro-5-fluorobenzoic (39,6 mg, 0,23 mmol) în DMSO (1,13 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (0,06 mL, 0,125 mmol) și apoi agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (34,3 mg, randament 52%). MS (apci) m/z = 577,2 (M+H).

Compușii din Tabelul V au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 105, înlocuind acidul 2-cloro-5-fluorobenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul V

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
106		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxibenzamidă	573,3 (M+H)
107		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-6-metoxipicolinamidă	574,2 (M+H)

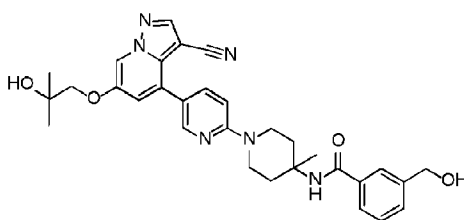
Exemplul 108



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)metilpiperidin-4-il)-3,5-difluoro-2-metoxibenzamidă -4-

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P48**; 52 mg, 0,105 mmol), HATU (44,1 mg, 0,116 mmol), acid 3,5-difluoro-2-metoxibenzoic (19,8 mg, 0,105 mmol) în DMSO (1,05 mL, 0,1 M) a fost tratat cu DIEA (0,09 mL, 0,527 mmol) și apoi agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apăsă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (41,6 mg, randament 66,8%). MS (apci) $m/z = 591,3$ (M+H).

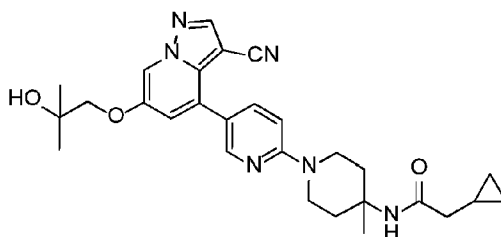
Exemplul 109



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)metilpiperidin-4-il)-3-(hidroximetil)benzamidă -4-

Preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 108, înlocuind acidul 3,5-difluoro-2-metoxibenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacția a fost monitorizată pentru terminare prin LCMS, și durata de reacție a fost ajustată corespunzător. Compusul din titlu a fost izolat curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă). MS (apci) $m/z = 555,3$ (M+H).

Exemplul 111 de referință



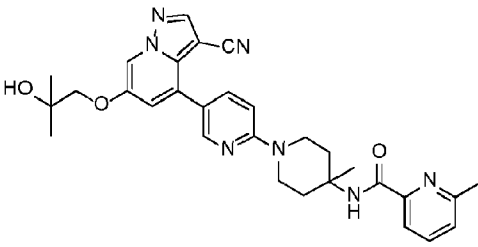
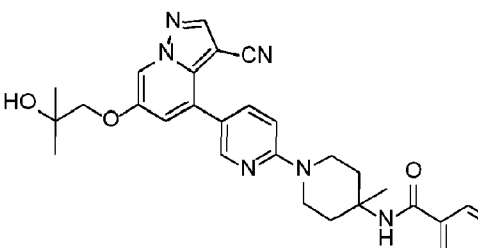
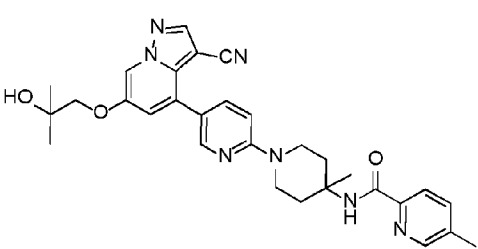
N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)metilpiperidin-4-il)-2-ciclopropilacetamidă -4-

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 21 mg, 0,05 mmol), HATU (23 mg, 0,06 mmol), acid ciclopropilacetic (5 mg, 0,05 mmol) în DCM (100 μL) a fost tratat cu DIEA (35 μL , 0,2 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (50-100% EtOAc în hexani apoi 0-20% MeOH în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (17 mg, randament 67,5%) MS (apci) $m/z = 503,30$ (M+H).

Compușii din Tabelul W au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 111, înlocuind acidul ciclopropilacetic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost

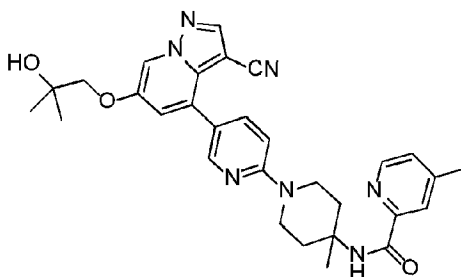
monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul W

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
112		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamidă	540,30 (M+H)
113		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)nicotinamidă	526,25 (M+H)
115		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-metilpicolinamidă	540,30 (M+H)

5

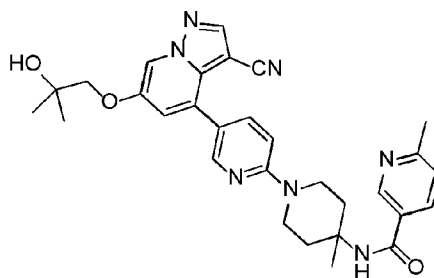
Exemplul 119



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpicolinamidă 2,2,2-trifluoroacetat **-4-**

- 10 Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 20 mg, 0,048 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), acid 4-metilpicolinic (6,52 mg, 0,048 mmol) în DCM (238 μ L) a fost tratat cu DIEA (33 μ L, 0,19 mmol) și apoi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat
- 15 pentru a îndepărta solidele, apoi filtratul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA (14,2 mg, randament 55,3%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Exemplul 122



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piridin-4-il)-6-metilnicotinamidă **-4-**

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 20 mg, 0,048 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), acid 6-metilnicotinic (6,52 mg, 0,048 mmol) în DCM (238 μ L) a fost tratat cu DIEA (33 μ L, 0,19 mmol) și apoi agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost purificată direct prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în CHCl_3 cu 0,1-1% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (10 mg, randament 39%) MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

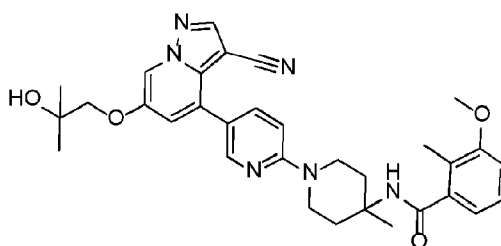
Compușii din Tabelul Z au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 122, înlocuind acidul 6-metilnicotinic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă)

Tabelul Z

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
123		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilnicotinamidă	540,3 (M+H)
124		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilpicolinamidă	540,3 (M+H)
127		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilnicotinamidă	540,3 (M+H)
128		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-	540,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
		metilnicotinamidă	

Exemplul 129



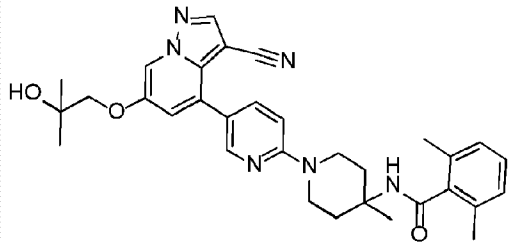
- 5 **N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metoxi-2-metilbenzamidă** -4-

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), acid 3-metoxi-2-metilbenzoic (24 mg, 0,14 mmol) în DMSO (793 μ L) a fost tratat cu DIEA (25 μ L, 0,14 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (25 mg, randament 37%). MS (apci) m/z = 569,3 (M+H).

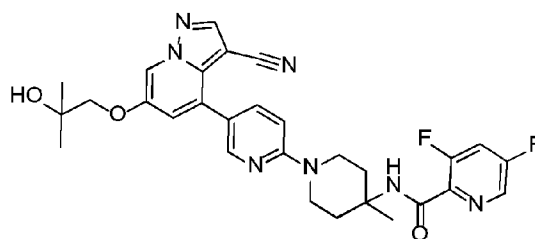
Compușii din Tabelul AA au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 129, înlocuind acidul 3-metoxi-2-metilbenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți al baza liberă).

Tabelul AA

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
130		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-metoxi-2-metilbenzamidă	569,3 (M+H)
131		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,6-dimetilbenzamidă	553,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			

Exemplul 132

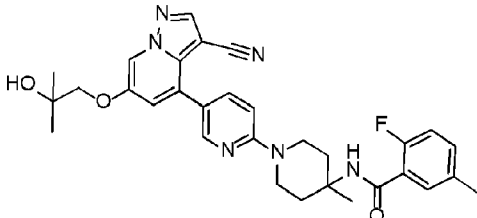


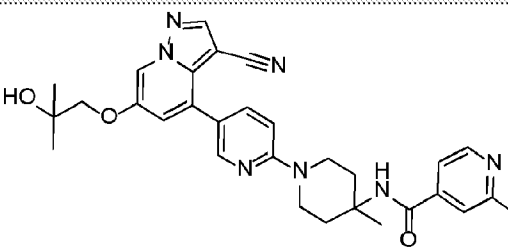
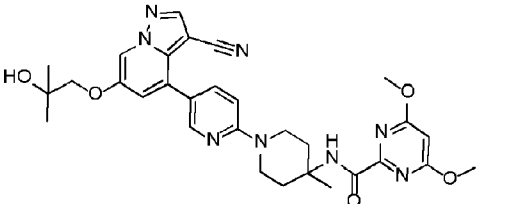
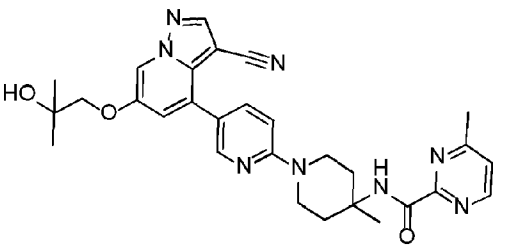
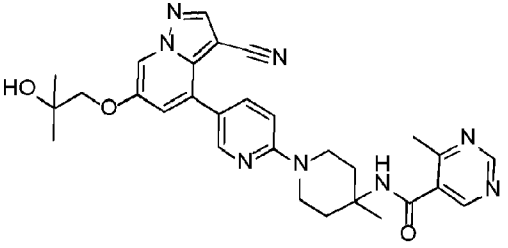
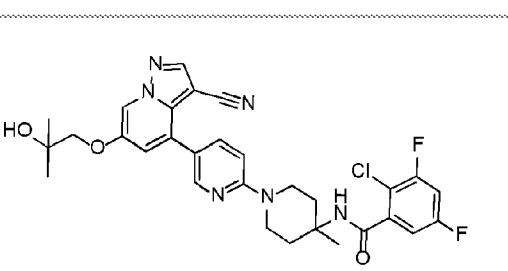
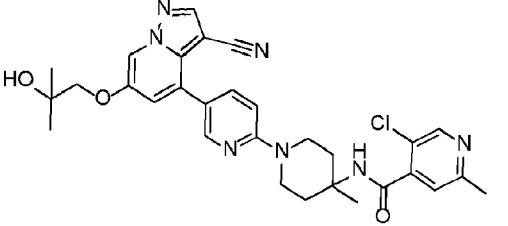
5 **N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,5-difluoropicolinamidă** -4-

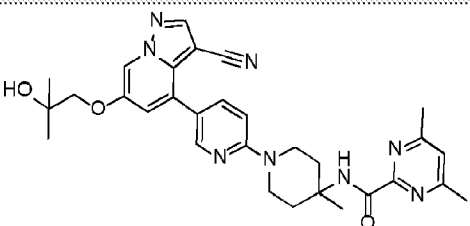
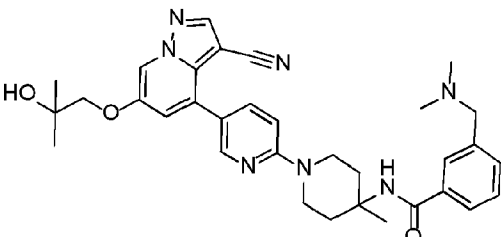
Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P48**; 50 mg, 0,10 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol), acid 3,5-difluoropicolinic (25 mg, 0,16 mmol) în DMSO (793 μ L) a fost tratat cu DIEA (73 μ L, 0,42 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (29,7 mg, randament 44,5%). MS (apci) m/z = 562,2 (M+H).

Compușii din Tabelul BB au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 132, înlocuind acidul 3,5-difluoropicolinic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

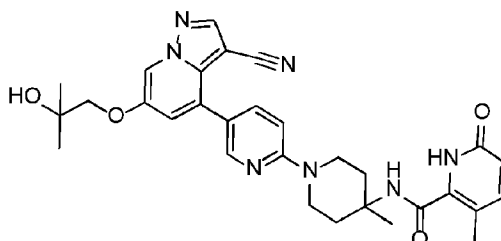
Tabelul BB

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
133		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzamidă	557,3 (M+H)
134		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilzonicotinamidă	540,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			
135		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4,6-dimetoxipirimidin-2-carboxamidă	587,3 (M+H)
136		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpirimidin-2-carboxamidă	541,3 (M+H)
137		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpirimidin-5-carboxamidă	541,3 (M+H)
139		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,5-difluorobenzamidă	595,2 (M+H)
140		5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilizonicotinamidă	561,3 (M+H)
141		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-	555,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
		il)-4,6-dimetilpirimidin-2-carboxamidă	
142		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-((dimetilamino)metil)benzamidă	582,3 (M+H)

Exemplul 143 de referință

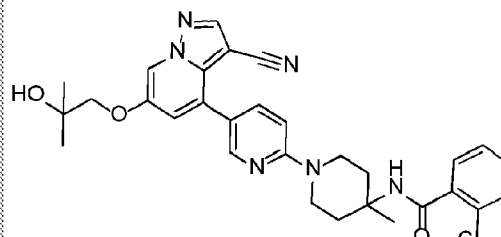


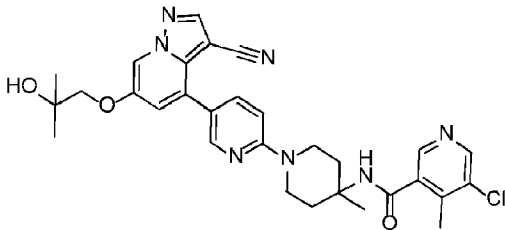
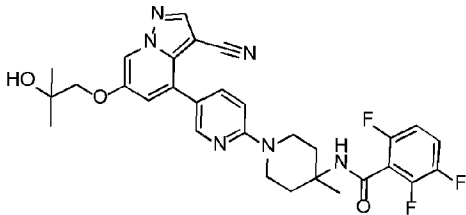
5 **N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamidă** -4-

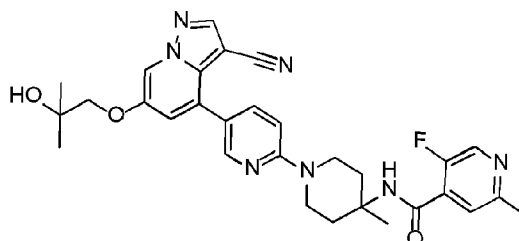
Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P48**; 50 mg, 0,10 mmol), HATU (90 mg, 0,238 mmol), acid 6-hidroxi-3-metilpicolinic (36 mg, 0,238 mmol) în DMSO (793 µL) a fost tratat cu DIEA (93 µL, 0,535 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apăsă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (10 mg, randament 15,1%). MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

Compușii din Tabelul CC au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 143, înlocuind acidul 6-hidroxi-3-metilpicolinic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul CC

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
144		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	559,2 (M+H)

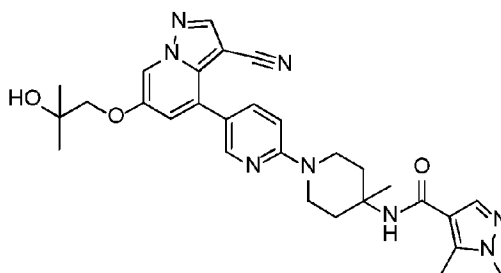
# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
145		5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilnicotinamidă	574,3 (M+H)
146		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamidă	579,3 (M+H)

Exemplul 147

5 **N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilzonicotinamidă** **-4-**

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P48**; 50 mg, 0,10 mmol), HATU (90 mg, 0,238 mmol), acid 5-fluoro-2-metilzonicotinic (18 mg, 0,12 mmol) în DMSO (793 μ L) a fost tratat cu DIEA (93 μ L, 0,535 mmol) și apoi agitat timp de 18 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată direct prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (41,9 mg, randament 63,2%) MS (apci) m/z= 558,3 (M+H).

15 **Exemplul 148**



20 **N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamidă** **-4-**

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P46; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), acid 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilic (25 mg, 0,18 mmol) în DCM(2,4 mL) a fost tratat cu DIEA (104 μ L, 0,59 mmol) și apoi agitat timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_3 saturată. Extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH

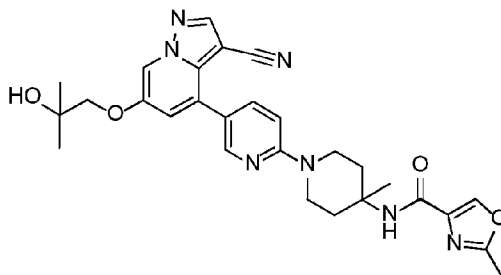
în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (41,9 mg, randament 63,2%) MS (apci) $m/z = 543,20$ (M+H).

Compușii din Tabelul DD au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 148, înlocuind acidul 1,5-dimetil-1H-pirazol-4- carboxilic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost converși la baza liberă).

Tabelul DD

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
149		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă	528,6 (M+H)
150		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamidă	543,2 (M+H)

10 Exemplul 151



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamidă **-4-**

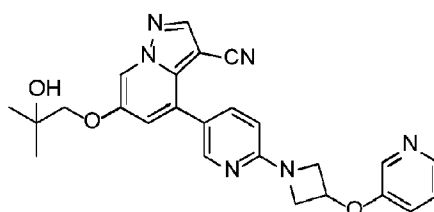
Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P46; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), acid 2-metiloxazol-4-carboxilic (18 mg, 0,14 mmol) în DCM (2,4 mL) a fost tratat cu DIEA (104 μ L, 0,59 mmol) și apoi agitat timp de 20 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (5 mL) și spălat cu 0,1M NaOH. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost triturat cu MTBE pentru a furniza curat compusul din titlu (15 mg, randament 23,8%) MS (apci) $m/z = 543,20$ (M+H).

Compușii din Tabelul EE au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 151, înlocuind acidul 2-metiloxazol-4-carboxilic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după aceeași prelucrare de bază și purificare prin triturare.

Tabelul EE

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
152		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamidă	528,2 (M+H)
153		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamidă	543,20 (M+H)
154		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-izopropil-1H-pirazol-4-carboxamidă	557,20 (M+H)

Exemplul 155



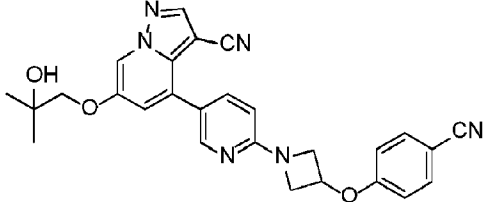
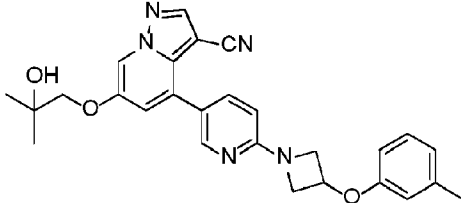
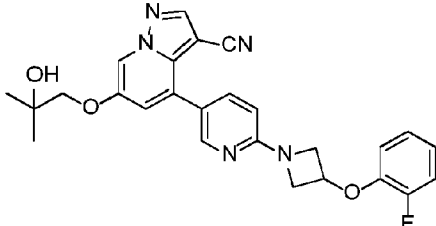
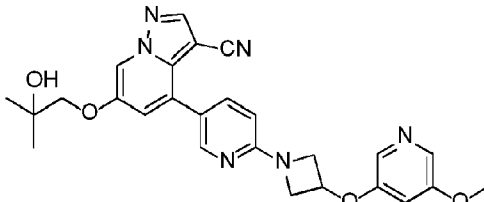
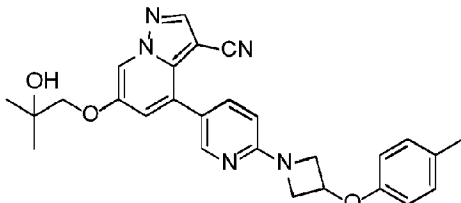
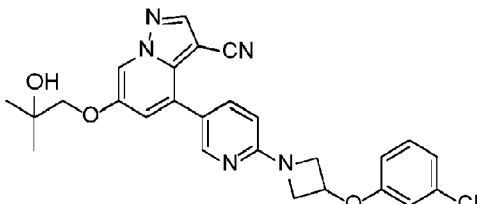
5 **6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3 -carbonitril**

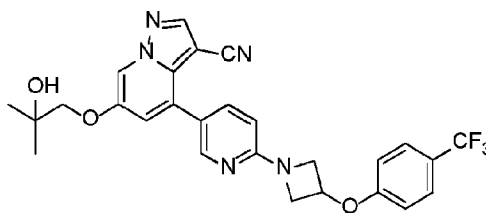
Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P42; 30,7 mg, 0,0941 mmol), 3-(azetidin-3-iloxi)piridină (28,3 mg, 0,188 mmol) și TEA (78,7 μL, 0,564 mmol) în DMA (627 μL) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și spălat cu DCM. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduu a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM și spălată cu Na₂CO₃(apoasă) saturată. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (17 mg, randament 39,6%). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

Compuși în Tabelul FF au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 155, înlocuind 3-(azetidin-3-iloxi)piridina cu nucleofila azetidină adecvată.

Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul FF

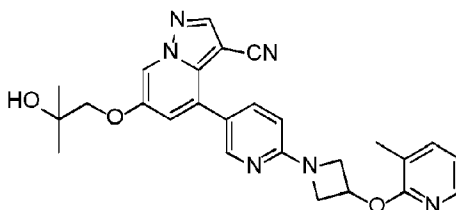
# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
156		4-(6-(3-(4-cianofenoxi) azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	481,1 (M+H)
157		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(m-toliloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
159		4-(6-(3-(2-fluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	474,1 (M+H)
160		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	487,1 (M+H)
161		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(p-toliloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
162		4-(6-(3-(3-clorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	490,1 (M+H)



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 36,4 mg, 0,112 mmol), clorhidrat de 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidină (70,7 mg, 0,279 mmol) și TEA (93,3 μL, 0,669 mmol) în DMA (372 μL) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și spălat cu DCM. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM și spălată cu Na₂CO₃(apoasă) saturată. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (15 mg, randament 25,7%). MS (apci) m/z = 524,1 (M+H).

Exemplul 164



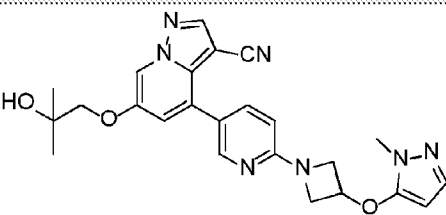
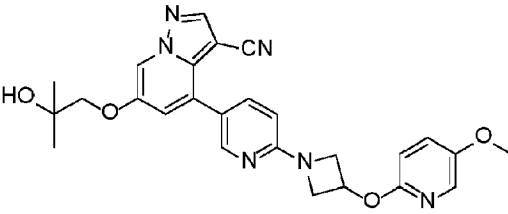
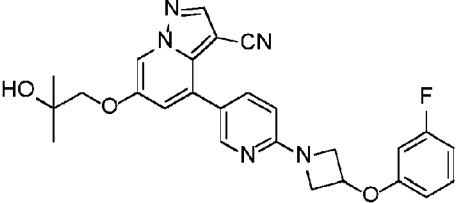
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol), clorhidrat de 2-(azetidin-3-iloxi)-3-metilpiridină (76,3 mg, 0,322 mmol) și TEA (117 μL, 0,858 mmol) în DMA (358 μL) a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu Na₂CO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (9,4 mg, randament 18,6%). MS (apci) m/z = 471,10 (M+H).

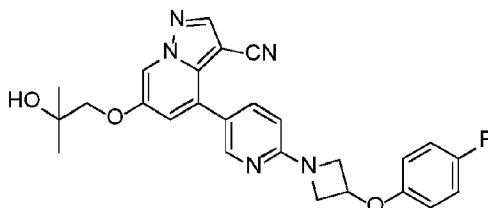
Compușii din Tabelul GG au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 164, înlocuind diclorhidratul de 2-(azetidin-3-iloxi)-3-metilpiridină cu nucleofila azetidină adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul GG

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
165		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metilpiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	471,20 (M+H)
166		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	460,20 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
		pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
167		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	487,20 (M+H)
168		4-(6-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	474,20 (M+H)

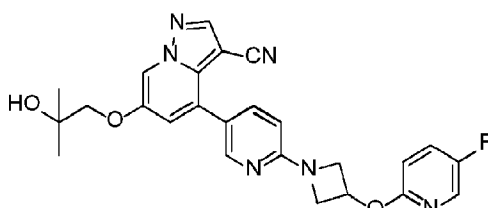
Exemplul 169



5 **4-(6-(3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

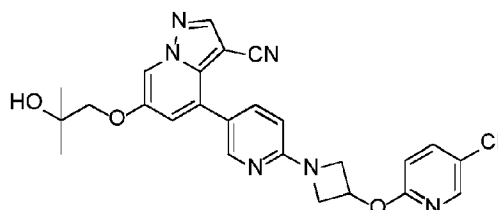
Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 36,5 mg, 0,112 mmol), clorhidrat de 3-(4-fluorofenoxi)azetidină (68,3 mg, 0,336 mmol) și TEA (91,8 μL, 0,671 mmol) în DMA (358 μL) a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (23,5 mg, randament 44,4%). MS (apci) m/z = 474,20 (M+H).

Exemplul 170

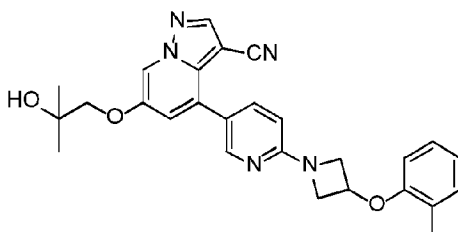


20 **4-(6-(3-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol), diclorhidrat de 2-(azetidin-3-iloxi)-5-fluoropiridină (51,7 mg, 0,215 mmol) și TEA (65,1 μL, 0,644 mmol) în DMA (358 μL) a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (8,3 mg, randament 16,3%). MS (apci) m/z = 475,20 (M+H).

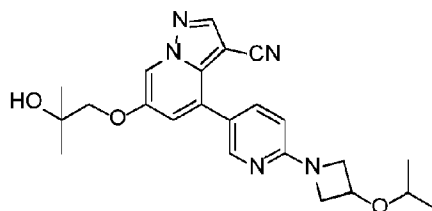
Exemplul 171**4-(6-(3-((5-cloropiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol), diclorhidrat de 2-(azetidin-3-iloxi)-5-cloropiridină (94,7 mg, 0,368 mmol) și TEA (117 μL, 0,858 mmol) în DMA (358 μL) a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (19,1 mg, randament 36,3%). MS (apci) m/z = 491,10 (M+H).

Exemplul 172**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(o-toliloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol), 3-(2-metilfenoxi)azetidină (52,2 mg, 0,322 mmol) și TEA (44 μL, 0,322 mmol) în DMA (358 μL) a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (40-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient). Impuritățile au rămas și fracțiunile care conțin produsul au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (21,6 mg, randament 42,9%). MS (apci) m/z = 470,20 (M+H).

Exemplul 173 referință



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-izopropoxiazetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

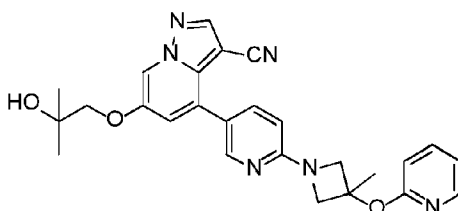
Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol), clorhidrat de 3-(1-metiletoxi)-azetidină (48,8 mg, 0,322 mmol) și TEA (73 μL, 0,536 mmol) în DMA (358 μL) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN: apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (16,8 mg, randament 37,2%). MS (apci) m/z = 422,20 (M+H).

Compușii din Tabelul HH au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza lui **173**, înlocuind clorhidratul de 3-(1-metiletoxi)-azetidină cu nucleofila azetidină adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul HH

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
174		4-(6-(3-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	505,20 (M+H)
175		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	472,20 (M+H)

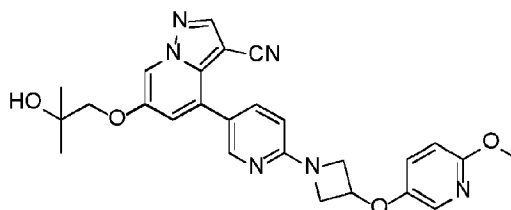
Exemplul 176



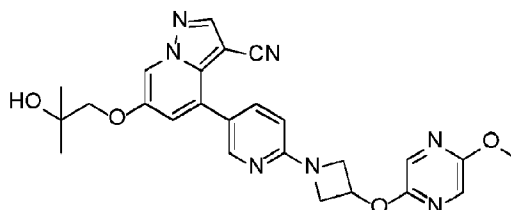
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-metil-3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 76,1 mg, 0,233 mmol), 2-((3-metilazetidin-3-il)oxi)piridină (95 mg, 0,579 mmol) și TEA (159 μL, 1,17 mmol) în DMA (777 μL) a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice au

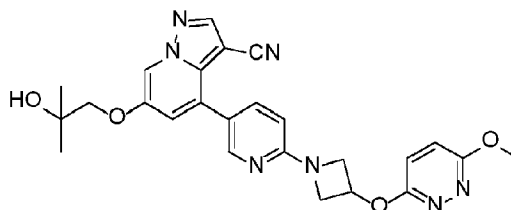
fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apoasă})$ saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (33 mg, randament 30,1%). MS (apci) $m/z = 471,20$ (M+H).

Exemplul 177**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 75,8 mg, 0,232 mmol), 5-(azetidin-3-iloxi)-2-metoxipiridină (93 mg, 0,516 mmol) și TEA (118 μL , 1,16 mmol) în DMA (774 μL) a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apoasă})$ saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (65,6 mg, randament 58%). MS (apci) $m/z = 487,15$ (M+H).

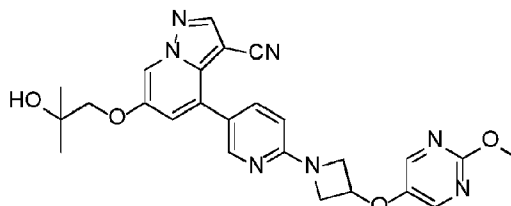
Exemplul 178**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 32,2 mg, 0,0987 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-5-metoxipirazină (41,7 mg, 0,230 mmol) și TEA (67,5 μL , 0,493 mmol) în DMA (329 μL) a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apoasă})$ saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (14,8 mg, randament 30,8%). MS (apci) $m/z = 488,20$ (M+H).

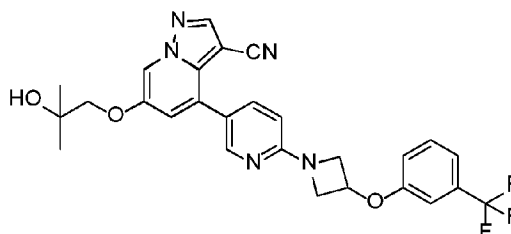
Exemplul 179**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

piridin-3-

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 32,2 mg, 0,0987 mmol), 3-(azetidin-3-iloxi)-6-metoxipiridazină (51 mg, 0,281 mmol) și TEA (67,5 μL, 0,493 mmol) în DMA (329 μL) a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN: apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (28,6 mg, randament 59,5%). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

Exemplul 180**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 30,0 mg, 0,0919 mmol), 5-(azetidin-3-iloxi)-2-metoxipirimidină (56 mg, 0,309 mmol) și TEA (101 μL, 0,735 mmol) în DMA (306 μL) a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN: apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sarea cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (14,9 mg, randament 33,2%). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

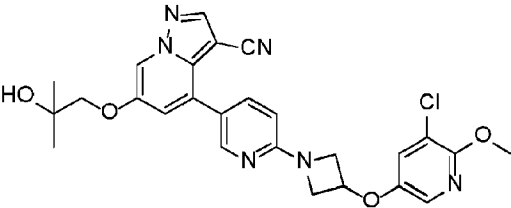
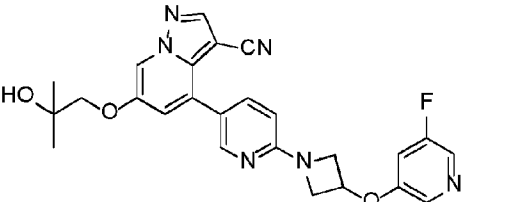
Exemplul 181**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 31,9 mg, 0,0978 mmol), clorhidrat de 3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidină (74,4 mg, 0,293 mmol) și TEA (93,6 μL, 0,684 mmol) în DMA (326 μL) a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN: apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (36,6 mg, randament 71,5%). MS (apci) m/z = 524,10 (M+H).

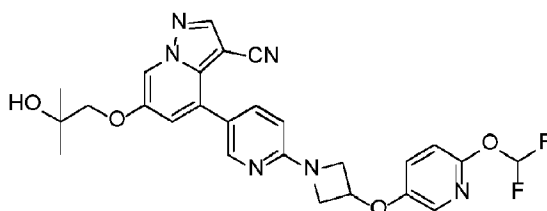
Compușii din Tabelul II au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 181, înlocuind clorhidratul de 3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidină cu nucleofila azetidină adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică.

Tabelul II

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
182		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	525,10 (M+H)
183		4-(6-(3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	490,10 (M+H)
184		4-(6-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	492,15 (M+H)
185		4-(6-(3-(2,6-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	492,10 (M+H)
186		4-(6-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	492,10 (M+H)
187		4-(6-(3-(3,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	492,15 (M+H)
188		4-(6-(3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	521,10 (M+H)

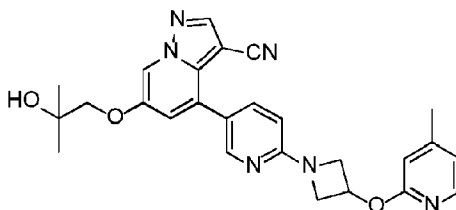
# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			
189		4-(6-(3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	475,10 (M+H)

Exemplul 192

5 **4-(6-(3-((6-(difluorometoxi)piridin-3-ilo)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 30,7 mg, 0,0941 mmol), 5-(azetidin-3-ilo)2-(difluorometoxi)piridină (55 mg, 0,254 mmol) și TEA (64,3 μL, 0,470 mmol) în DMA (314 μL) a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (39,9 mg, randament 81,2 %). MS (apci) m/z = 523,20 (M+H).

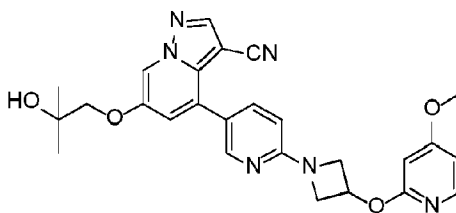
Exemplul 193

20 **6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((4-metilpiridin-2-ilo)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25,5 mg, 0,0781 mmol), 2-(azetidin-3-ilo)4-metilpiridină (50 mg, 0,304 mmol) și TEA (74,8 μL, 0,547 mmol) în DMA (391 μL) a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură,

apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (19,3 mg, randament 52,5%). MS (apci) $m/z = 471,3$ (M+H).

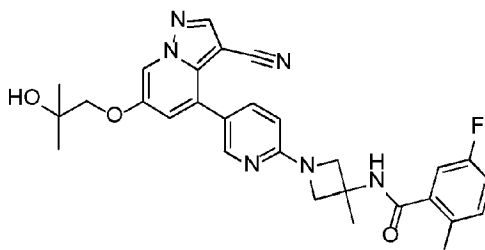
Exemplul 194



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 28 mg, 0,0858 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-4-metoxipiridină (15,5 mg, 0,858 mmol) și TEA (82,1 μL , 0,601 mmol) în DMA (286 μL) a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (16,9 mg, randament 40,5%). MS (apci) $m/z = 487,20$ (M+H).

Exemplul 197



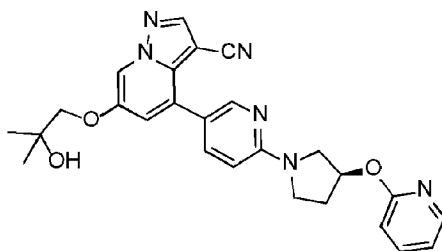
N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Eta 1: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 753 mg, 2,307 mmol), clorhidrat de (3-metilazetidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (770,9 mg, 3,461 mmol) și DIEA (1,809 mL, 10,38 mmol) în DMSO (4,615 mL) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (1,089 g, randament 95,81%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 493,3$ (M+H).

Eta 2: Preparare de 4-(6-(3-amino-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il) carbamate de *tert*-butil (1,089 g, 2,211 mmol) în DCM (5,527 mL) a fost tratată cu TFA (10 mL, 130 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă amestecul a fost concentrat *in vid* și reziduul diluat cu EtOAc și spălat cu NaHCO_3 (apoasă) saturată. Extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a furniza curat compusul din titlu (800 mg, randament 92,2%) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 393,2$ (M+H).

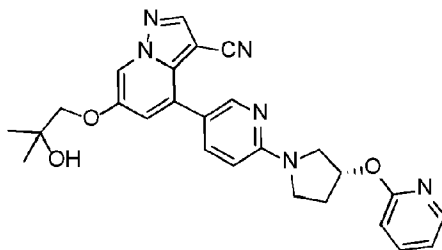
Eta 3: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă. Un amestec de 4-(6-(3-amino-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (54 mg, 0,138 mmol), HATU (57,5 mg, 0,151 mmol), acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (42,4 mg, 0,275 mmol) în DMSO (1,38 mL) a fost tratat cu DIEA (120 μL , 0,688 mmol) și apoi agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin

cromatografie pe siliciu (0,5-10% MeOH în DCM cu 0,05-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (48,2 mg, randament 66,3%) MS (apci) m/z=529,2 (M+H).

Exemplul 201

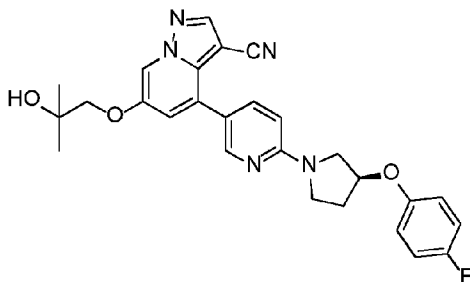
(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxy)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 394 mg, 1,208 mmol, diclorhidrat de (S)-2-(pirolidin-3-iloxy)-piridină (1,146 g, 4,833 mmol) și TEA (1,639 mL, 12,08 mmol) în DMA (12 mL) a fost agitat 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (400 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65-8,64 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31-8,30 (dd, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,26-7,25 (d, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,61-6,59 (d, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplul 202

(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxy)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

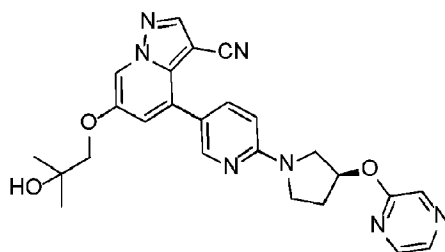
O soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25 mg, 0,077 mmol) în DMA (100 μL) a fost tratată cu TEA (27 μL, 0,192 mmol) și clorhidrat de (R)-2-(pirolidin-3-iloxy)piridină (15,4 mg, 0,077 mmol) și a fost agitată peste noapte la 110°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu DCM (3 × 10 mL) utilizând o frită cu separator de fază. Extractele organice au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (0-60% ACN în apă ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (16 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Exemplul 203

(S)-4-(6-(3-(4-fluorofenoxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 31,6 mg, 0,097 mmol) în DMA (1 mL) a fost tratată cu clorhidrat de (S)-3-(4-fluorofenoxi)pirolidină (22,1 mg, 0,102 mmol) urmat de TEA (65,7 μ L, 0,484 mmol) și a fost agitată peste noapte la 90°C. S-a adăugat suplimentar clorhidrat de (S)-3-(4-fluorofenoxi)pirolidină (8,8 mg, 0,48 mmol) la reacție și reacția a continuat să se agite timp de 16 ore suplimentare la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-50% acetonă în DCM ca eluent de gradient). Au rămas impurități, astfel încât fracțiunile care conțin produsul au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost repurificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (9,8 mg, randament 20,8%). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Exemplul 204



(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(pirazin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

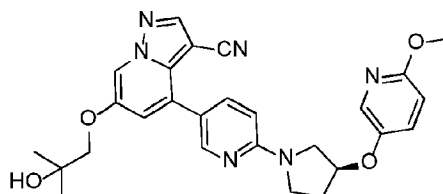
Etapă 1: Preparare de (S)-3-(pirazin-2-iloxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de (S)-3-(fenilcarbamoi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (264,5 mg, 1,413 mmol) în DMF (7,1 mL) s-a adăugat 2-cloropirazină (192,2 mg, 1,695 mmol) urmată de hidru de sodiu (60% g/g, 113 mg, 2,825 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-60% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 374,9 mg, 1,413 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 3H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,40-1,39 (d, 9H).

Etapă 2: Preparare de (S)-2-(pirolidin-3-iloxi)pirazină. O soluție de (S)-3-(pirazin-2-iloxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 374,9 mg, 1,413 mmol) în 3 mL DCM a fost tratată cu TFA (3 mL, 39 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (72,1 mg, randament 31% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H).

Etapă 3: Preparare de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(pirazin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P42**; 30,8 mg, 0,094 mmol) în DMA (2 mL) s-a adăugat TEA (64 μ L, 0,472 mmol) urmată de (S)-2-(pirolidin-3-iloxi)pirazină (71,7 mg, 0,434 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Au rămas impurități și fracțiunile care conțin produsul au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost repurificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% acetonă în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (36,2 mg, randament 81%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Exemplul 205



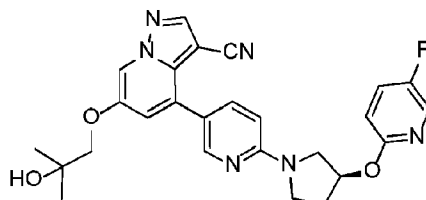
(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (S)-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil. La o soluție de (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (**Intermediar R14**; 208,7 mg, 0,787 mmol) în DMF (8 mL) s-a adăugat 5-hidroxi-2-metoxilpiridină (118,1 mg, 0,944 mmol) urmată de carbonat de potasiu (217,4 mg, 1,573 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extracțele organice au fost spălate cu apă. Apoi extracțele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-75% acetonă în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 231 mg, 0,787 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 295,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de (S)-2-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție de (S)-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 231 mg, 0,787 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extracțele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (54,6 mg, randament 36% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

Etapa 3: Preparare de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 60,8 mg, 0,186 mmol) în DMA (2 mL) s-a adăugat TEA (126 μL, 0,932 mmol) urmată de (S)-2-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină (54,3 mg, 0,279 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extracțele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (39,5 mg, randament 42%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Exemplul 206



(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

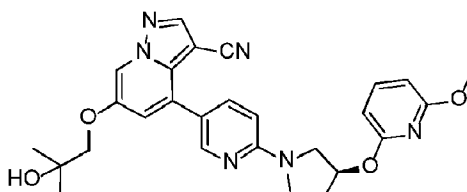
Etapa 1: Preparare de (S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil. La o soluție de (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (**Intermediar R14**; 200,8 mg, 0,757 mmol) în DMF (8 mL) s-a adăugat 5-fluoro-2-hidroxipiridină (102,7 mg, 0,908 mmol) urmată de carbonat de potasiu (209,2 mg, 1,514 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extracțele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-75% acetonă în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 213,5 mg, 0,757 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de (S)-5-fluoro-2-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție de (S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 213,5 mg, 0,75 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extracțele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (57,2 mg, randament 41% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 183,1 (M+H).

Etapă 3: Preparare de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P42**; 30,3 mg, 0,093 mmol) și (S)-5-fluoro-2-(pirolidin-3-iloxi)piridină (55,8 mg, 0,31 mmol) în DMA (2 mL) s-a adăugat TEA (63 μL, 0,464 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (29,6 mg, randament 65%). MS (apci) m/z = 489,2 (M+H).

Exemplul 207



(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

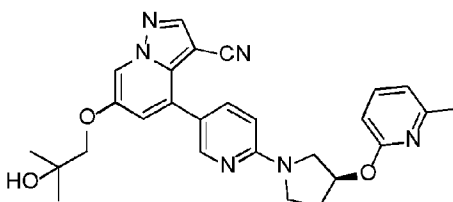
Etapă 1: Preparare de (S)-3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil. La un amestec de (S)-1-Boc-3-hidroxipirolidină (112,5 mg, 0,601 mmol) și 2-cloro-6-metoxipiridină (86 μL, 0,721 mmol) în DMF (6 mL) s-a adăugat hidruură de sodiu (60% g/g, 48,1 mg, 1,20 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. S-a adăugat hidruură de sodiu suplimentară (60% g/g, 48,1 mg, 1,20 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore suplimentare la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca produs brut care a fost utilizat direct în etapa următoare, presupunând randament cantitativ. MS (apci) m/z = 195,1 (M-Boc).

Etapă 2: Preparare de (S)-2-metoxi-6-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție de (S)-3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 176,8 mg, 0,601 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (81,6 mg, randament 70% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

Etapă 3: Preparare de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P42**; 57,2 mg, 0,175 mmol) și (S)-2-metoxi-6-(pirolidin-3-iloxi)piridină (71,5 mg, 0,368 mmol) în DMA (3 mL) s-a adăugat TEA (64 μL, 0,472 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (56,6 mg, randament 65%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Exemplul 208

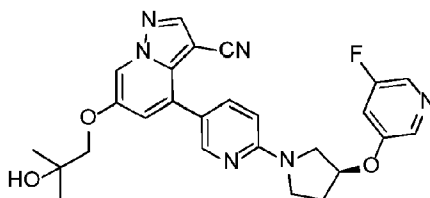


(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de (S)-3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de (S)-1-Boc-3-hidroxipirolidină (112,5 mg, 0,601 mmol) și 2-cloro-6-metilpiridină (74 μL, 0,669 mmol) în DMF (6 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 44,6 mg, 1,11 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. S-a adăugat hidru de sodiu suplimentară (60% g/g, 44,6 mg, 1,11 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore suplimentare la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 155 mg, 0,557 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 279,1 (M+H).

Etapă 2: Preparare de (S)-2-metil-6-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție de (S)-3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 155 mg, 0,557 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (81,6 mg, randament 70% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 179,1 (M+H).

Etapă 3: Preparare de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 53,3 mg, 0,163 mmol) și (S)-2-metil-6-(pirolidin-3-iloxi)piridină (69,9 mg, 0,392 mmol) în DMA (2 mL) s-a adăugat TEA (111 μL, 0,817 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu 1-30% MeOH în EtOAc cu 0,1-2% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (60,8 mg, randament 76,8%) MS (apci) m/z=485,2 (M+H).

Exemplul 209**(S)-4-(6-(3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

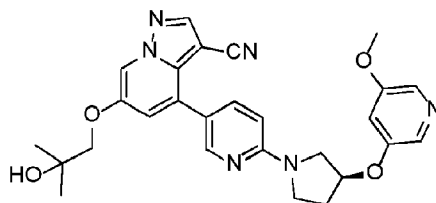
Etapă 1: Preparare de (S)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar R14**; 301,5 mg, 1,136 mmol) și 5-fluoropiridin-3-ol (154,2 mg, 1,364 mmol) în DMF (11 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (314,1 mg, 2,273 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 320,7 mg, 1,136 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

Etapă 2: Preparare de (S)-3-fluoro-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție de (S)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 320,7 mg, 1,136 mmol) în 2,5 mL DCM a fost tratată cu TFA (2,5 mL, 32,7 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (57,2 mg, randament 41% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 183,1 (M+H).

Etapă 3: Preparare de (S)-4-(6-(3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 32,7 mg, 0,10 mmol) și (S)-3-fluoro-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină (48,4 mg, 0,266 mmol) în DMA (2 mL) s-a adăugat TEA (68 μL, 0,501 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la

90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu 1-30% MeOH în EtOAc cu 0,1-2% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (23 mg, randament 47%) MS (apci) m/z=489,2 (M+H).

Exemplul 210



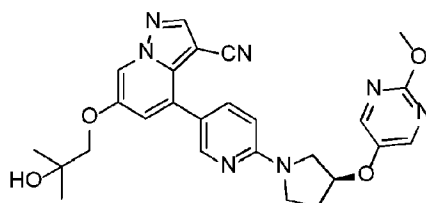
(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de (S)-3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar R14**; 301,6 mg, 1,137 mmol) și 5-metoxipiridin-3-ol (170,7 mg, 1,364 mmol) în DMF (11 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (314 mg, 2,273 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 334,7 mg, 1,137 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 239,1 (fragment M-t-Bu).

Etapă 2: Preparare de (S)-3-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție de (S)-3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 334,7 mg, 1,137 mmol) în 2,5 mL DCM a fost tratată cu TFA (2,5 mL, 32,7 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO₃(apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (59,4 mg, randament 26,9% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

Etapă 3: Preparare de ((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 30 mg, 0,092 mmol) și (S)-3-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină (59,4 mg, 0,306 mmol) în DMA (2 mL) s-a adăugat TEA (62 μL, 0,46 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu 1-30% MeOH în EtOAc cu 0,1-2% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (32,6 mg, randament 71%) MS (apci) m/z=501,2 (M+H).

Exemplul 211



(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de (S)-3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar R14**; 374,0 mg, 1,410 mmol) și 2-metoxipirimidin-5-ol (213,3 mg, 1,692 mmol) în DMF (14 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (390 mg, 2,819 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 416,4 mg, 1,410 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 196,1 (M-Boc).

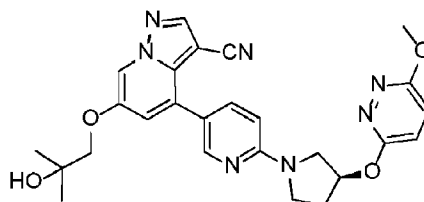
Etapa 2: Preparare de (S)-2-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)pirimidină. O soluție de (S)-3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 416,4 mg, 1,410 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu

5 NaHCO_3 (apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (61,7 mg, randament 20% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 196,1$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 31,7 mg, 0,097 mmol) și (S)-2-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)pirimidină (60,7 mg, 0,311 mmol) în DMA (2 mL) s-a adăugat TEA (79 μL , 0,58 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 80°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 16 ore. Reacția a fost încălzită până la 100°C timp de 60 ore. Reacția a fost încălzită până la 150°C timp de 2 ore într-un reactor cu microunde. Reacția a fost încălzită până la 150°C

15 timp de 8 ore într-un reactor cu microunde. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratat cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (16,6 mg, randament 34%). MS (apci) $m/z = 502,3$ (M+H).

Exemplul 212



(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

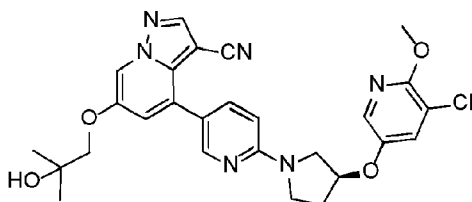
Etapa 1: Preparare de (S)-3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de (S)-1-Boc-3-hidroxipirolidină (83,9 mg, 0,448 mmol), 3-cloro-6-metoxipiridazină (77,7 mg, 0,538 mmol) în DMF (4,5 mL) s-a adăugat hidrură de sodiu (60% g/g, 35,8 mg, 0,896 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 80°C. S-a adăugat hidrură de sodiu suplimentară (60% g/g, 35,8 mg, 0,896 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore suplimentare la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 132 mg, 0,448 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 295,1$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de (S)-3-metoxi-6-(pirolidin-3-iloxi)piridazină. O soluție de (S)-3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 132 mg, 0,448 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO_3 (apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (17,6 mg, randament 20,1% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3.

Etapa 3: Preparare de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 22,4 mg, 0,069 mmol) și (S)-3-metoxi-6-(pirolidin-3-iloxi)piridazină (17,4 mg, 0,892 mmol) în DMA (3 mL) s-a adăugat TEA (46 μL , 0,343 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 80°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 100°C. Amestecul de reacție a fost apoi agitat timp de 2 ore la 150°C într-un reactor cu microunde. Reacția a fost încălzită timp de 8 ore suplimentare la 150°C într-un reactor cu microunde. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost

uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (6,3 mg, randament 18,3%). MS (apci) $m/z = 502,2$ (M+H).

Exemplul 213



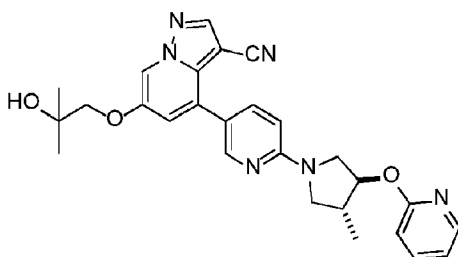
(S)-4-(6-(3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Eta 1: Preparare de (S)-3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil. La un amestec de (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R14**; 602,2 mg, 2,27 mmol) și 3-cloro-5-hidroxi-2-metoxipiridină (301,8 mg, 1,891 mmol) în DMF (22 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (522,8 mg, 3,783 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-95% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 621,7 mg, 1,891 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 229,1$ (M-Boc).

Eta 2: Preparare de (S)-3-cloro-2-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție (S)-3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (acceptat 621,7 mg, 1,891 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO_3 (apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (140,6 mg, randament 32,5% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 229,10$ (M+H).

Eta 3: Preparare de (S)-4-(6-(3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 26,4 mg, 0,081 mmol) și (S)-3-cloro-2-metoxi-5-(pirolidin-3-iloxi)piridină (64,7 mg, 0,283 mmol) în DMA (1 mL) s-a adăugat TEA (66 μL , 0,49 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (27,2 mg, randament). MS (apci) $m/z = 535,2$ (M+H).

Exemplul 214



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((trans)-3-metil-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

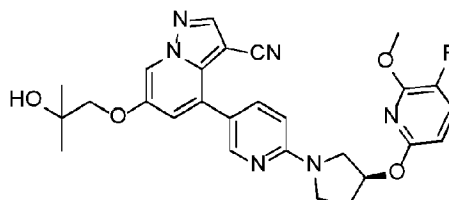
Eta 1: Preparare de (trans)-3-metil-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil. La un amestec de (trans)-3-hidroxi-4-metilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (303,8 mg, 1,509 mmol) și 2-fluoropiridină (259 μL , 3,019 mmol) în DMA (7,5 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 120,7 mg, 3,019 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-50% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din

titlu (randament teoretic acceptat, 420 mg, 1,509 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 279,1$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de 2-(((trans)-4-metilpirolidin-3-il)oxi)piridină. O soluție de (trans)-3-hidroxi-4-metilpirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 420 mg, 1,509 mmol) în 3 mL DCM a fost tratată cu TFA (3 mL, 39,2 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO_3 (apoasă) saturată. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (178,6 mg, randament 66% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 179,1$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(((trans)-3-metil-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol) și 2-(((trans)-4-metilpirolidin-3-il)oxi)piridină (76,5 mg, 0,428 mmol) în DMA (1,1 mL) s-a adăugat TEA (145 μL , 1,07 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apoasă) saturată și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (38,2 mg, randament 73,5%). MS (apci) $m/z = 485,2$ (M+H).

Exemplul 215



(S)-4-(6-(3-(((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

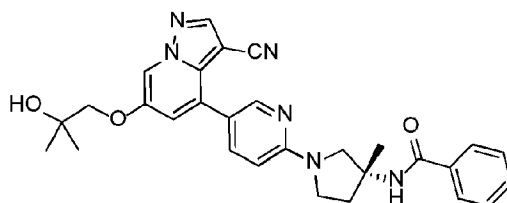
Etapa 1: Preparare de 3,6-difluoro-2-metoxipiridină. La o soluție de 2,3,6-trifluoropiridină (1,00 mL, 11,27 mmol) în MeOH (11 mL) s-a adăugat metoxid de sodiu (30% soluție în MeOH, 2,5 mL, 13,5 mmol). Soluția de reacție a fost agitată timp de 2 ore la 70°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (257 mg, randament 16%) de puritate suficientă pentru etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapa 2: Preparare de (S)-3-(((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil. O soluție de (S)-1-Boc-3-hidroxipirolidină (255 mg, 1,362 mmol) în 13,6 mL DMF a fost tratată cu 3,6-difluoro-2-metoxipiridină (256,9 mg, 1,77 mmol) urmată de hidrură de sodiu (60% g/g, 163,4 mg, 4,086 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-40% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 425 mg, 1,362 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 213,1$ (M-Boc).

Etapa 3: Preparare de (S)-3-fluoro-2-metoxi-6-(pirolidin-3-iloxi)piridină. O soluție de (S)-3-(((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 425 mg, 1,362 mmol) în 3 mL DCM a fost tratată cu TFA (3 mL, 39 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu 4:1 DCM: IPA și spălat cu NaHCO_3 (apos) saturat. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (222,2 mg, randament 77% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 4. MS (apci) $m/z = 213,1$ (M+H).

Etapa 4: Preparare de (S)-4-(6-(3-(((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35,2 mg, 0,108 mmol) în DMA (1,1 mL) s-a adăugat (S)-3-fluoro-2-metoxi-6-(pirolidin-3-iloxi)piridină (91,6 mg, 0,431 mmol) urmată de TEA (145 μL , 1,07 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice au

fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (44,8 mg, randament 80,1%). MS (apci) $m/z = 519,2$ (M+H).

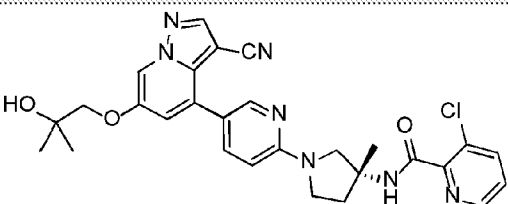
Exemplul 224**(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)benzamidă.**

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (R)-4-(6-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P49**; 40 mg, 0,098 mmol), HATU (75 mg, 0,20 mmol), și acid benzoic (24 mg, 0,20 mmol) în ACN (600 μL) a fost tratat cu DIEA (86 μL , 0,49 mmol) și apoi agitat timp de 12 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (15 mg, randament 46%). MS (apci) $m/z = 511,3$ (M+H).

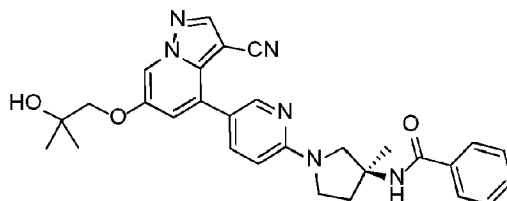
Compușii din Tabelul JJ au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 224, înlocuind acidul benzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul JJ

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
226		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-2,3-difluorobenzamidă	547,3 (M+H)
227		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-2,6-difluorobenzamidă	547,3 (M+H)
228		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă	543,3 (M+H)
229		(R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)	546,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
		pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)picolinamidă	-

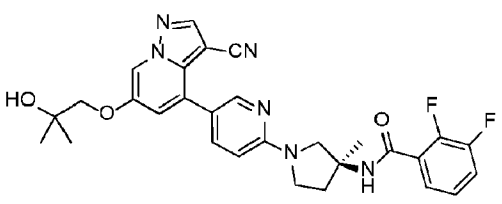
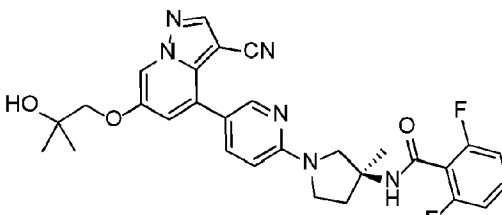
Exemplul 231



- 5 **(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)benzamidă**
- Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (S)-4-(6-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P50**; 30 mg, 0,047 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol), și acid benzoic (18 mg, 0,15 mmol) în ACN (600 μ L) a fost tratat cu DIEA (64 μ L, 0,37 mmol) și apoi agitat timp de 12 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apos) saturat și extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe MgSO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (12 mg, randament 51%). MS (apci) m/z = 511,3 (M+H).

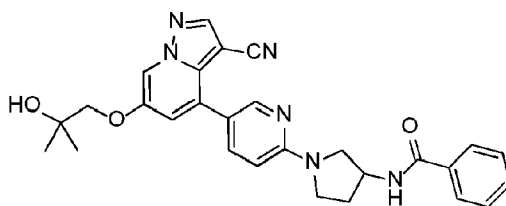
Compușii din Tabelul KK au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 231, înlocuind acidul benzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul KK

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
233		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-2,3-difluorobenzamidă	547,3 (M+H)
234		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-2,6-difluorobenzamidă	547,2 (M+H)
235		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă	543,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
236		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-3-fluoropicolinamidă	530,2 (M+H)
237		(S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)picolinamidă	546,2 (M+H)
239		(S)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)benzamidă	545,2 (M+H)
240		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-2-fluorobenzamidă	529,3 (M+H)
241		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)-3-fluorobenzamidă	529,2 (M+H)

Exemplul 242



- 5 N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirolidin-3-il)benzamidă pirolidin-3-

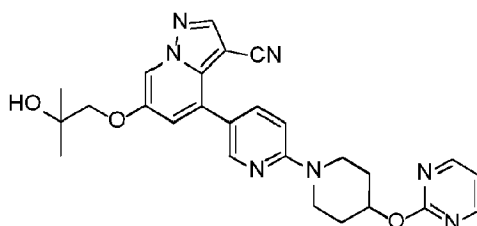
Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3-aminopirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P51**; 40 mg, 0,064 mmol), HATU (78 mg, 0,20 mmol), și acid benzoic (25 mg, 0,20 mmol) în ACN (600 μ L) a fost tratat cu DIEA (89 μ L, 0,51 mmol) și apoi agitat timp de 12 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apos) saturat și extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu sare, apoi uscate pe MgSO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vacuo* pentru a da compusul din titlu (15 mg, randament 47%). MS (apci) $m/z = 497,2$ (M+H).

Compușii din Tabelul LL au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din exemplul 242, înlocuind acidul benzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul LL

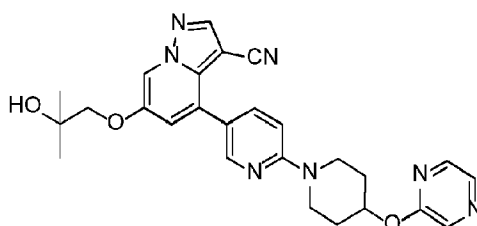
# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
243		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)-2,3-difluorobenzamidă	533,2 (M+H)
244		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)-2,6-difluorobenzamidă	533,2 (M+H)
245		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)-3-fluoropicolinamidă	516,3 (M+H)
246		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)picolinamidă	532,2 (M+H)

Exemplul 247

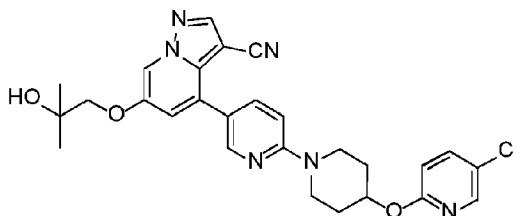


6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 40 mg, 0,123 mmol) în DMA (1,2 mL) s-a adăugat 2-(piperidin-4-iloxi)pirimidină (242 mg, 0,135 mmol) urmată de TEA (33,5 μL, 0,245 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon și agitat peste noapte la 90°C. Apoi s-au adăugat suplimentar 2-(piperidin-4-iloxi)pirimidină (242 mg, 0,135 mmol) și TEA (33,5 μL, 0,245 mmol) și reacția a fost agitată timp de 8 ore la 110°C și apoi temperatura reacției a fost scăzută până la 90°C unde ea a fost agitată timp de 60 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Extractele organice au fost spălate cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (40-99% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (20,8 mg, randament 35%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

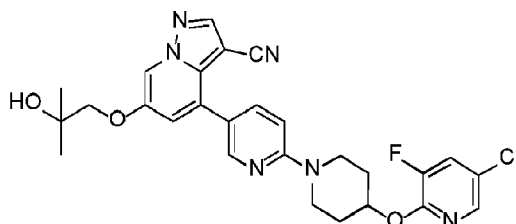
Exemplul 248**6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(pirazin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25 mg, 0,077 mmol) în DMA (38 mL) s-a adăugat 2-(piperidin-4-iloxi)pirazină (13,7 mg, 0,077 mmol) urmată de TEA (21 μL, 0,153 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon și agitat timp de 60 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, extractele organice au fost spălate cu NaHCO₃(apros) saturat și apoi apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în 1 mL DCM și a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (40-99% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (12,3 mg, randament 33,1%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

Exemplul 249**4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 51,1 mg, 0,157 mmol) în DMA (78 mL) s-a adăugat 5-cloro-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (40 mg, 0,188 mmol) urmată de TEA (43 μL, 0,313 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 48 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, extractele organice au fost spălate cu NaHCO₃(apros) saturat și apoi apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reacția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (40-75% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (16,1 mg, randament 20%). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Exemplul 250



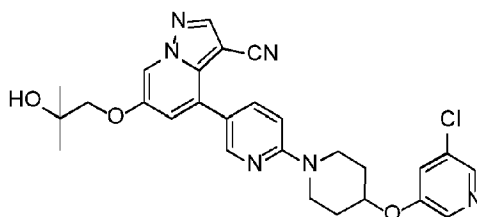
4-(6-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de terț-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilat (135 mg, 0,67 mmol) în DMF (2,2 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 113 mg, 2,825 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute și apoi s-a adăugat 5-cloro-2,3-difluoropiridină (100 mg, 0,67 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_{3(a)} saturat și apoi apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 222 mg, 0,671 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de 5-cloro-3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 222 mg, 0,671 mmol) în 3,4 mL DCM a fost tratată cu TFA (3,4 mL, 43,6 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în DCM (1 mL). Soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu 1-10% MeOH în DCM cu 0,1-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a furniza compusul din titlu (56 mg, randament 36%) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z=231,1 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25 mg, 0,77 mmol) și 5-cloro-3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (35 mg, 0,153 mmol) în DMA (0,4 mL) s-a adăugat TEA (52 μL, 0,383 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_{3(a)} saturat și apoi apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (25-99% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (8,2 mg, randament 20%). MS (apci) m/z = 357,1 (M+H).

Exemplul 251



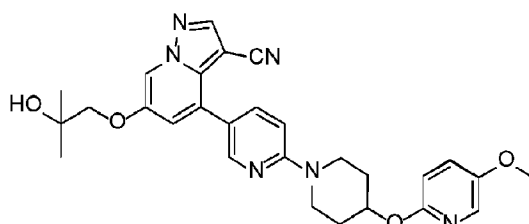
4-(6-(4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. O soluție de 5-cloro-3-piridinol (1,018 g, 0,786 mmol) și 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (1,582 mg, 0,786 mmol) în THF a fost tratată cu PPh₃ (227 mg, 0,864 mmol), apoi stropită cu Ar_(g) timp de 5 min. În timp ce a fost agitat la temperatura ambiantă, amestecul a fost tratat încet cu DIAD (186 μL, 0,959 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 5 ore la 70°C și apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. Reacția a fost diluată cu DCM și spălată cu Na₂CO_{3(a)} saturat, apă și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (246 mg, randament cantitativ acceptat). MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 3-cloro-5-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (264 mg, 0,844 mmol) în 4,2 mL DCM a fost tratată cu TFA (4,2 mL, 54,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în MeOH și tratat apoi cu HCl 4 N în dioxani (5 mL). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă și concentrată *in vid* pentru a furniza compusul din titlu ca sare diclorhidrat, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z=213,1(M+H).

Etapă 3: Preparare de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 40 mg, 0,123 mmol) și diclorhidrat de 3-cloro-5-(piperidin-4-iloxi)piridină (35 mg, 0,123 mmol) în DMA (0,6 mL) s-a adăugat TEA (84 μ L, 0,613 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. Reacția a fost menținută la 90°C timp de 60 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Apoi extractele organice au fost spălate cu saramură și uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (8,1 mg, randament 13%). MS (apci) m/z = 519,20 (M+H).

Exemplul 252



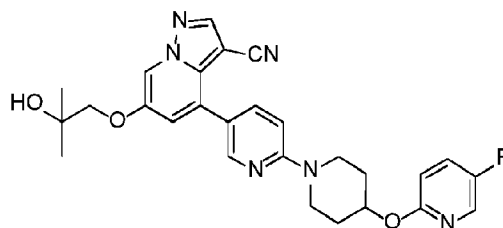
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de 4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (158 mg, 0,787 mmol) în DMF (2 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 38 mg, 0,944 mmol). Reacția a fost agitată timp de 10 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 2-fluoro-5-metoxipiridină (100 mg, 0,787 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la 60°C. Reacția a fost încălzită până la 70°C suplimentar peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și s-au adăugat suplimentar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (316 mg, 1,574 mmol) și hidru de sodiu (60% g/g, 76 mg, 1,888 mmol) și reacția a fost agitată timp de 60 ore la 70°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu DCM și spălată cu apă și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (243 mg, randament cantitativ acceptat). MS (apci) m/z = 253,1 (M-Bu').

Etapă 2: Preparare de diclorhidrat de 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 243 mg, 0,786 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în MeOH și tratat apoi cu HCl 4 N în dioxani (4 mL). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă și concentrată *in vid* pentru a furniza compusul din titlu ca sare diclorhidrat (221 mg, randament 100%), care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25 mg, 0,077 mmol) și diclorhidrat de 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (43 mg, 0,153 mmol) în DMA (0,4 mL) s-a adăugat TEA (52 μ L, 0,383 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO₃(apos) saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (4,3 mg, randament 11%). MS (apci) m/z = 515,30 (M+H). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,34 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,69-7,72 (m, 1 H), 7,20-7,24 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 5,20-5,26 (m, 1 H), 4,03-4,08 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 2,09-2,14 (m, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 1,82-1,89 (m, 2 H), 1,40 (s, 6 H).

Exemplul 253



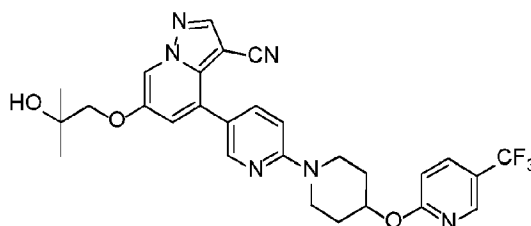
4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (175 mg, 0,869 mmol) în DMF (2,9 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 41,7 mg, 1,043 mmol). Reacția a fost agitată timp de 10 min la temperatura ambiantă. S-a adăugat 2,5-difluoropiridină (100 mg, 0,869 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la 60°C. Reacția a fost încălzită până la 70°C, suplimentar peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și s-au adăugat suplimentar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (316 mg, 1,574 mmol) și hidru de sodiu (60% g/g, 76 mg, 1,888 mmol) și reacția a fost agitată timp de 4 ore la 70°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu DCM și spălată apă și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (257,5 mg, randament cantitativ acceptat). MS (apci) m/z = 197,10 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 257,5 mg, 0,869 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (4 mL). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 15 min și concentrată *in vid* pentru a furniza compusul din titlu ca sare diclorhidrat (202 mg, randament 100%) de puritate suficientă pentru etapa 3 MS (apci) m/z = 197,10 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol) și diclorhidrat de 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (87 mg, 0,322 mmol) în DMA (0,4 mL) s-a adăugat TEA (117 μL, 0,858 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_{3(apos)} saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (7,7 mg, randament 14%). MS (apci) m/z = 503,20 (M+H).

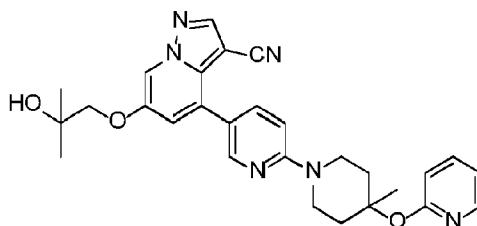
Exemplul 254



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 35 mg, 0,107 mmol) și diclorhidrat de 2-(piperidin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)piridină (79 mg, 0,322 mmol) în DMA (0,4 mL) s-a adăugat TEA (117 μL, 0,858 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_{3(apos)} saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (14,6 mg, randament 25%). MS (apci) m/z = 553,20 (M+H).

Exemplul 255



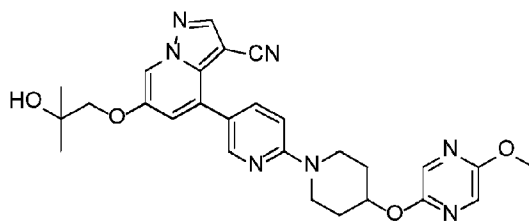
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilat de tert-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de tert-butil (266 mg, 1,24 mmol) în DMF (2,6 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 91 mg, 2,27 mmol). Reacția a fost agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 2-fluorpiridină (100 mg, 1,03 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la 70°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu DCM și spălată cu NaHCO₃(após) saturat, apă, și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-50% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 301 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 293,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 2-((4-metilpiperidin-4-il)oxi)piridină. O soluție de 4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilat de tert-butil (acceptat 301 mg, 1,03 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în MeOH și tratat apoi cu HCl 4 N în dioxani (4 mL). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 5 min. Reacția a fost concentrată *in vid* pentru a furniza compusul din titlu ca sare diclorhidrat (221 mg, randament 100%) de puritate suficientă pentru etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (s, 3H).

Etapa 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluorpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25 mg, 0,077 mmol) și diclorhidrat de 2-((4-metilpiperidin-4-il)oxi)piridină (44 mg, 0,17 mmol) în DMA (0,3 mL) s-a adăugat TEA (84 μL, 0,61 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO₃(após) saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(após) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (5,6mg, randament 15%). (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Exemplul 256



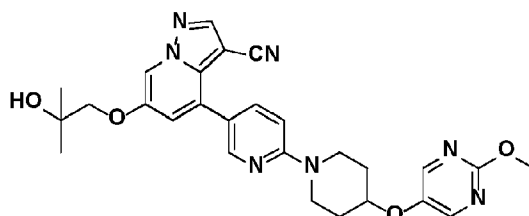
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de tert-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de tert-butil (278 mg, 1,38 mmol) în DMF (1,7 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 61 mg, 1,52 mmol). Reacția a fost agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 2-cloro-5-metoxipirazină (100 mg, 0,692 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la 95°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu DCM și spălată cu NaHCO₃(após) saturat, apă, și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-40% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 214 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 210,1 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirazină. O soluție de 4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 214 mg, 0,692 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în MeOH și tratat cu HCl 4 N în dioxani (4 mL). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 5 min. Reacția a fost concentrată *in vid* pentru a furniza compusul din titlu ca sare diclorhidrat (61,3 mg, randament 21,7%) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 210,1$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 32 mg, 0,098 mmol) și diclorhidrat de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirazină (61 mg, 0,216 mmol) în DMA (0,3 mL) s-a adăugat TEA (107 μ L, 0,784 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_3 (apos) saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (16,7 mg, randament 33%). MS (apci) $m/z = 516,25$ (M+H).

Exemplul 257



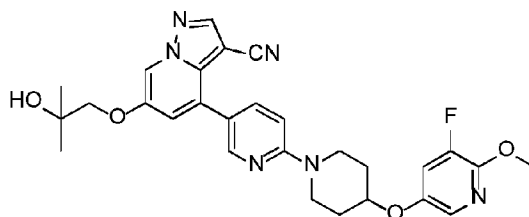
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (222 mg, 0,793 mmol) și 2-metoxipirimidin-5-ol (100 mg, 0,793 mmol) în DMF (2 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (219 mg, 1,59 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_3 (apos) saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 245 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 254,1$ (M-t-bu).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirimidină. O soluție de 4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 245 mg, 0,793 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 45 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost tratat cu HCl 4 N în dioxani (4 mL). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 5 min. Reacția a fost concentrată *in vid* pentru a furniza compusul din titlu ca sare diclorhidrat (166 mg, randament 74,2%) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 210,2$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 31 mg, 0,096 mmol) diclorhidrat de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirimidină (81 mg, 0,287 mmol) în DMA (0,3 mL) s-a adăugat TEA (105 μ L, 0,765 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_3 (apos) saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (9,6 mg, randament 20%).

Exemplul 258



4-(6-(4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

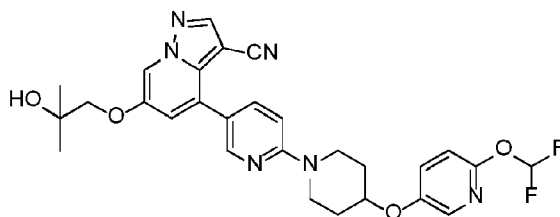
Etapa 1: Preparare de 4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil.

5 La o soluție de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (197 mg, 0,706 mmol) și 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ol (101 mg, 0,706 mmol) în DMF (1,8 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (195 mg, 1,41 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 ore la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu NaHCO_{3(a)} saturat și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 230 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de 3-fluoro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 230 mg, 0,706 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 45 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (86 mg, randament 54% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 227,10 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 33 mg, 0,102 mmol) și 3-fluoro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridină (86 mg, 0,380 mmol) în DMA (0,3 mL) s-a adăugat TEA (97 μL, 0,712 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu NaHCO_{3(a)} saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_{3(a)} saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (36 mg, randament 67%). MS (apci) m/z = 533,20 (M+H).

Exemplul 259

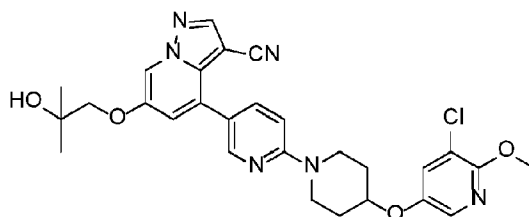


4-(6-(4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (133 mg, 0,475 mmol) și 6-(difluorometoxi)piridin-3-ol (76,5 mg, 0,475 mmol) în DMF (1,2 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (197 mg, 1,42 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu NaHCO_{3(a)} saturat și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 164 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 245,10 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de 2-(difluorometoxi)-5-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție 4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 164 mg, 0,706 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 45 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (61 mg, randament 53% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 245,10 (M+H).

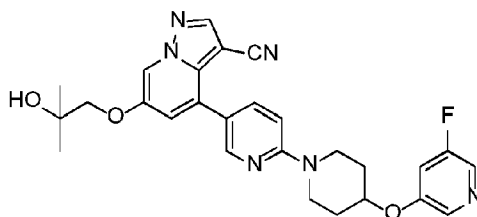
Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 31 mg, 0,095 mmol) și 2-(difluorometoxi)-5-(piperidin-4-iloxi)piridină (61 mg, 0,25 mmol) în DMA (0,32 mL) s-a adăugat TEA (65 μ L, 0,477 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(após) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (21 mg, randament 41%). MS (apci) m/z = 551,20 (M+H).

Exemplul 264**4-(6-(4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapa 1: Preparare de 4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (186 mg, 0,664 mmol) și 5-cloro-6-metoxipiridin-3-ol (106 mg, 0,664 mmol) în DMF (1,7 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (275 mg, 1,99 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu NaHCO₃(após) saturat și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 228 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 243,10 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de 3-cloro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție 4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 228 mg, 0,664 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (65 mg, randament 40% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 243,10 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 26 mg, 0,079 mmol) și 3-cloro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridină (82 mg, 0,338 mmol) în DMA (0,26 mL) s-a adăugat TEA (76 μ L, 0,553 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu 60:40 ACN: apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(após) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (12 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 549,15 (M+H).

Exemplul 265**4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

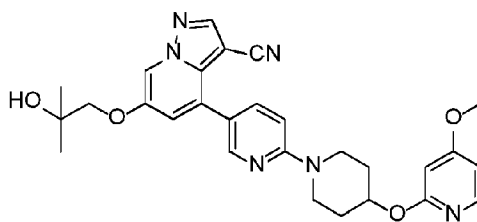
Etapa 1: Preparare de 4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (257 mg, 0,920 mmol) și 3-fluoro-5-

hidroxipiridină (104 mg, 0,920 mmol) în DMF (2,3 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (381 mg, 2,76 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 105°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu NaHCO_{3(aq)} saturat și extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 273 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 297,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 273 mg, 0,920 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (89 mg, randament 49% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 197,10 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25,5 mg, 0,078 mmol) și 3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)piridină (15,3 mg, 0,078 mmol) în DMA (0,26 mL) s-a adăugat TEA (75 μL, 0,547 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_{3(aq)} saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (12 mg, randament 31%). MS (apci) m/z = 503,25 (M+H).

Exemplul 266



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

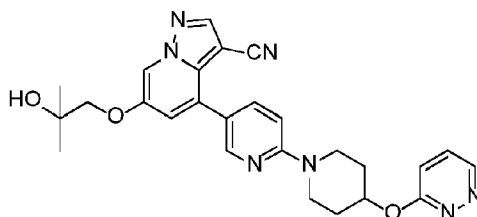
Etapa 1: Preparare de 4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (146 mg, 0,725 mmol) în DMF (2,4 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 37,7 mg, 0,943 mmol). Reacția a fost agitată timp de 10 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 2-cloro-4-metoxipiridină (104 mg, 0,725 mmol) și reacția a fost agitată 92 ore la 95°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Organicele combinate au fost spălate cu NaHCO_{3(aq)} saturat, apă, și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 224 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 224 mg, 0,725 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în DCM și soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (54 mg, randament 36% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 209,1 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25 mg, 0,077 mmol) și 4-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (16 mg, 0,077 mmol) în DMA (0,3 mL) s-a adăugat TEA (73 μL, 0,54 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu NaHCO_{3(aq)} saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_{3(aq)} saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe

Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (16,7 mg, randament 33%).
MS (apci) m/z = 515,20 (M+H).

Exemplul 267



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridazin-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

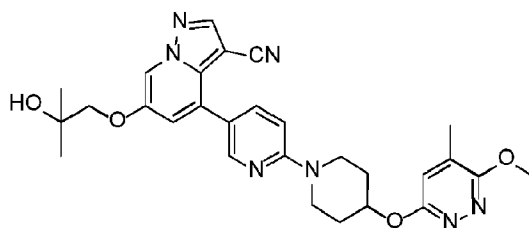
Etapă 1: Preparare de 4-(piridazin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (140 mg, 0,696 mmol) în DMF (2,3 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 56 mg, 1,39 mmol). Reacția a fost agitată timp de 10 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 3-cloropiridazină (159 mg, 1,39 mmol) și reacția a fost agitată 3 ore la 95°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Organicele combinate au fost spălate cu NaHCO_{3(apos)} saturat, apă, și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 194 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 280,2 (M+H).

Etapă 2: Preparare de 3-(piperidin-4-iloxi)piridazine. O soluție de 4-(piridazin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (acceptat 194 mg, 0,696 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în DCM și soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (111 mg, randament 89% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa următoare. MS (apci) m/z = 180,1 (M+H).

Etapă 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridazin-3-iloxi) piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

(**Intermediar P42**; 28 mg, 0,086 mmol) și 3-(piperidin-4-iloxi)piridazină (46 mg, 0,257 mmol) în DMA (0,3 mL) s-a adăugat TEA (82 μL, 0,601 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu NaHCO_{3(apos)}, saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_{3(apos)} saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (23,5 mg, randament 56%). MS (apci) m/z = 486,20 (M+H).

Exemplul 268



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoksi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

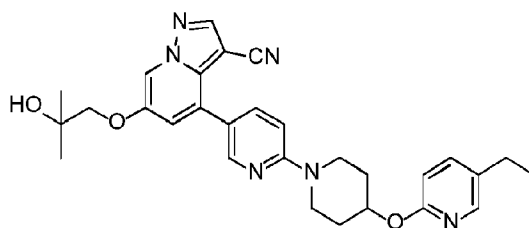
Etapă 1: Preparare de 4-((6-metoksi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (761 mg, 3,78 mmol) în DMF (7,9 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 164 mg, 4,10 mmol). Reacția a fost agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 6-cloro-3-metoksi-4-metilpiridazină (500 mg, 3,15 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la 95°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Organicele combinate au fost spălate cu NaHCO_{3(apos)} saturat, apă, și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da

compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 1,019 g) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 324,1$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de 3-metoxi-4-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină. O soluție de 4-((6-metoxi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 1,019 g, 3,15 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în DCM și soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (70 mg, randament 10% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 224,15$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 51 mg, 0,156 mmol) și 3-metoxi-4-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină (70 mg, 0,314 mmol) în DMA (0,8 mL) s-a adăugat TEA (150 μL, 1,09 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 40 ore la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu NaHCO₃(apoc) saturat, apă, și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apoc) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (26,5 mg, randament 32%). MS (apci) $m/z = 530,30$ (M+H).

Exemplul 269



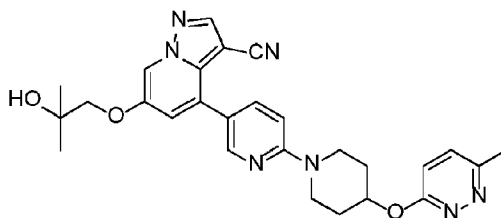
4-(6-(4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de terț-butil (1,42 g, 7,06 mmol) în DMF (11,8 mL) s-a adăugat hidruură de sodiu (60% g/g, 311 mg, 7,77 mmol). Reacția a fost agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 2-cloro-5-etilpiridină (1,00 g, 3,15 mmol) și reacția a fost agitată 48 ore la 90°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și s-au adăugat suplimentar 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de terț-butil (1,42 g, 7,06 mmol) și hidruură de sodiu (60% g/g, 311 mg, 7,77 mmol). Reacția a fost agitată timp de 60 ore la 90°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și s-au adăugat suplimentar 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de terț-butil (1,42 g, 7,06 mmol) și hidruură de sodiu (60% g/g, 311 mg, 7,77 mmol). Reacția a fost agitată timp de 4 ore la 90°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu apă și NaHCO₃(apoc) saturat și extrasă cu EtOAc. Organicele combinate au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în DCM și soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (5-50% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 2,163 g) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 307,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de 5-etil-2-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 2,163 g, 7,06 mmol) în 5 mL DCM a fost tratată cu TFA (10 mL, 130 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în DCM și soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (835 mg, randament 57% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 207,20$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25 mg, 0,077 mmol) și 5-etil-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (55 mg, 0,27 mmol) în DMA (0,8 mL) s-a adăugat TEA (73 μL, 0,54 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 40 ore la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de

reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (6,7 mg, randament 17%). MS (apci) $m/z = 513,30$ (M+H).

Exemplul 270

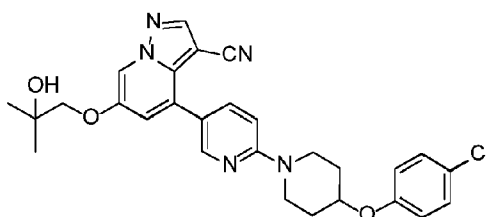
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **piridin-3-il**

Etapă 1: Preparare de 4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de terț-butil (313 mg, 1,56 mmol) în DMF (1,94 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% g/g, 68,4 mg, 1,71 mmol). Reacția a fost agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat 3-cloro-6-metilpiridazină (100 mg, 0,778 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la 95°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extras cu EtOAc. Organicele combinate au fost spălate cu apă și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 228 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 294,20$ (M+H).

Etapă 2: 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină. O soluție de 4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 228 mg, 0,778 mmol) în 2 mL DCM a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în DCM și soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 0,1-0,9% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (104 mg, randament 69% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) $m/z = 194,1$ (M+H).

Etapă 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

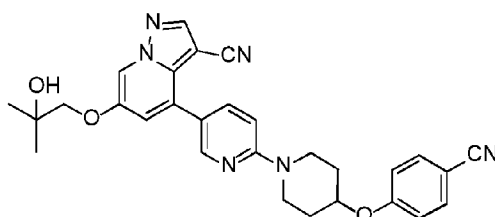
(Intermediar P42; 32mg, 0,098 mmol) și 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină (57 mg, 0,29 mmol) în DMA (0,3 mL) s-a adăugat TEA (67 μL , 0,49 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (25 mg, randament 51%). MS (apci) $m/z = 500,20$ (M+H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

Exemplul 271

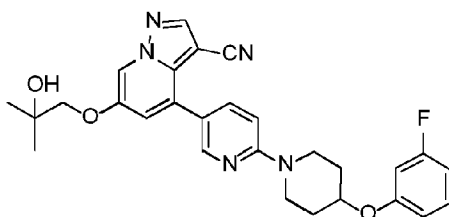
4-(6-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

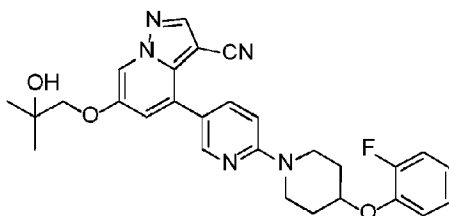
La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 25,5 mg, 0,078 mmol) și clorhidrat de 4-(4-clorofenoxi)piperidină (38,8 mg, 0,156 mmol) în DMA (0,5 mL) s-a adăugat TEA (33 μ L, 0,234 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu Na₂CO₃(apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (28 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

Exemplul 272**4-(6-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Compusul din titlu a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 271, înlocuind clorhidratul de 4-(4-clorofenoxi)piperidină cu 4-(piperidin-4-iloxy)benzonitril. MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

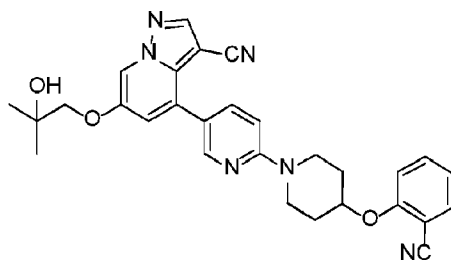
Exemplul 273**4-(6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 28 mg, 0,085 mmol) și clorhidrat de 4-(3-fluorofenoxi)piperidină (39 mg, 0,170 mmol) în DMA (0,6 mL) s-a adăugat TEA (47 μ L, 0,34 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu Na₂CO₃(apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (25,5 mg, randament 60%). MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

Exemplul 274**4-(6-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Compusul din titlu a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 273, înlocuind clorhidratul de 4-(3-fluorofenoxi)piperidină cu 4-(2-fluorofenoxi)piperidină. MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

Exemplul 275

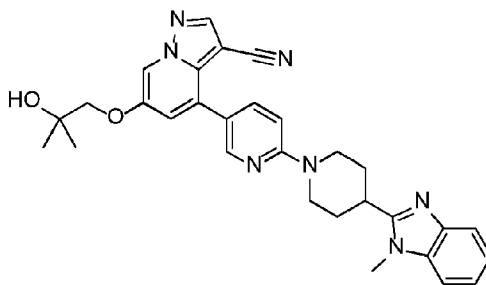


4-(6-(4-(2-cianofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) a]piridin-3-carbonitril

pirazolo[1,5-

La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 27 mg, 0,083 mmol) și 2-(piperidin-4-iloxi)benzonitril (34 mg, 0,166 mmol) în DMA (0,42 mL) s-a adăugat TEA (70 μL, 0,498mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu Na₂CO₃(apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (23 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

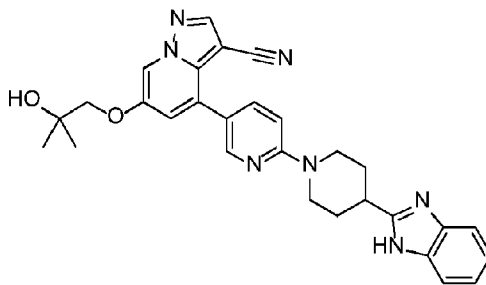
Exemplul 277



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 50 mg, 0,15 mmol) și diclorhidrat de 1-metil-2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (66 mg, 0,23 mmol) și DIEA (133 μL, 0,77 mmol) au fost combinate în DMSO (306 μL). Amestecul de reacție a fost agitat 72 ore la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-45% ACN în apă ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (38 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

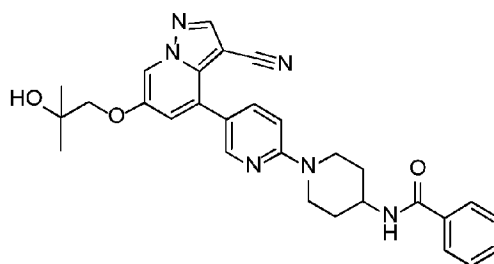
Exemplul 278



4-(6-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 277, înlocuind diclorhidratul de 1-metil-2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol cu 2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol. MS (apci) m/z = 508,2 (M+H).

Exemplul 289



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)benzamidă

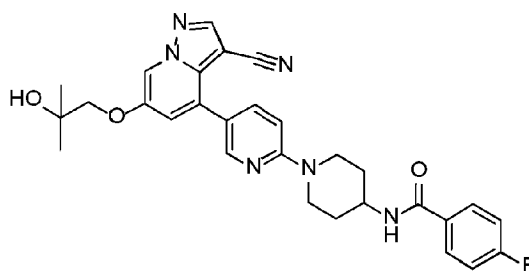
Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P64**; 20 mg, 0,049 mmol), HATU (21 mg, 0,054 mmol), și acid benzoic (9 mg, 0,04 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost tratat cu DIEA (43 μ L, 0,054 mmol) și apoi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (43,7 mg, randament 49,3%). MS (apci) m/z = 511,20 (M+H).

Compușii din Tabelul OO au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 289, înlocuind acidul benzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul OO

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
290		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-fluorbenzamidă	529,20 (M+H)
292		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)picolinamidă	512,20 (M+H)
293		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)nicotinamidă	512,20 (M+H)

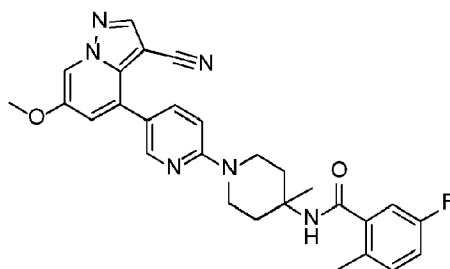
Exemplul 294



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il) piperidin-4-il)-4-fluorobenzamidă

Un amestec de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P64**; 20 mg, 0,049 mmol), HATU (21 mg, 0,054 mmol), și acid 4-fluorobenzoic (69 mg, 0,049 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost tratat cu DIEA (43 μ L, 0,049 mmol) și apoi agitat timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 60:40 ACN:apă conținând 2% TFA. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (apos) saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (16 mg, randament 60%). MS (apci) m/z = 529,20 (M+H).

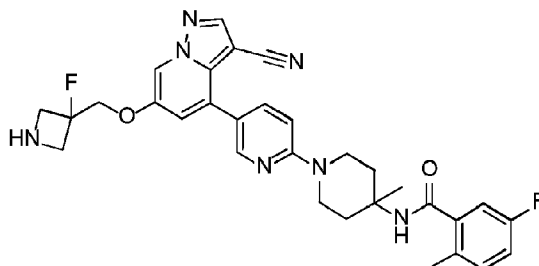
Exemplul 301



N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**P68**, 30 mg, 0,619 mmol) în DMF (0,6 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (26 mg, 0,186 mmol), urmat de iodometan (6 μ L, 0,09 mmol) și a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Reacția a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă și saramură și uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în DCM (2 mL) și purificat utilizând cromatografie pe siliciu 10-90% EtOAc în hexani pentru a da compusul din titlu (9 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

Exemplul 302



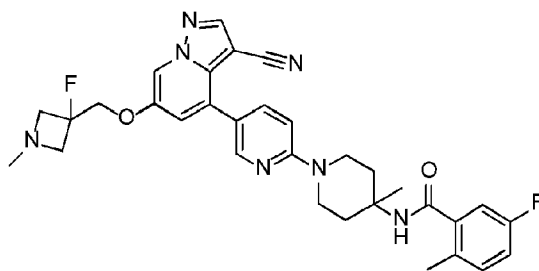
N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Etapa 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Intermediar P68**; 47 mg, 0,097 mmol) și 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (39 mg, 0,146 mmol) s-a adăugat carbonat de cesiu (126 mg, 0,388 mmol) în DMA (1 mL) și a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă și uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată *in vid*. Reziduul a

fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu 25-50% EtOAc în hexani pentru a da compusul din titlu (62 mg, randament 95%) MS (apci) $m/z=672,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă. O soluție de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (62 mg, 0,09 mmol) în DCM (4 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate, diluate cu 4:1 DCM:iPrOH și spălate secvențial cu NaHCO_3 (após) saturat și saramură. Extractele organice au fost apoi uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu. (42 mg, randament 80%) MS (apci) $m/z=572,3$ (M+H).

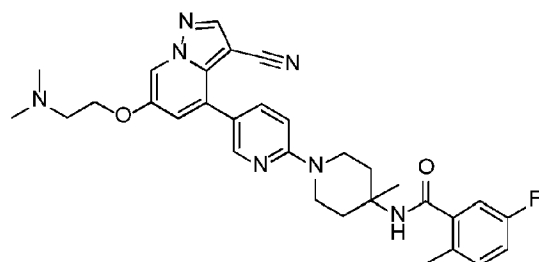
Exemplul 303



N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Un amestec de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (Exemplul 302; 30 mg, 0,053 mmol), formaldehidă (20 μL , 0,26 mmol), și $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (56 mg, 0,26 mmol) a fost dizolvat în DMA (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate, diluate cu 4:1 DCM:iPrOH și spălate secvențial cu NaHCO_3 (após) saturat și saramură. Extractele organice au fost apoi uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (27 mg, randament 87%) MS (apci) $m/z = 586,3$ (M+H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

Exemplul 304



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

La un amestec de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (Intermediar P68; 39 mg, 0,08 mmol) și bromhidrat de 2-bromo-N,N-dimetiletan-1-amină (37 mg, 0,16 mmol) s-a adăugat carbonat de cesiu (105 mg, 0,32 mmol) în DMA (1 mL) și s-a agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă și uscată pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrată și concentrată *in vid*. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu 2-4% MeOH în DCM. Frațiunile conținând produsul au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost repurificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate, diluate cu 4:1 DCM:iPrOH și spălate secvențial cu NaHCO_3 (após) saturat și saramură.

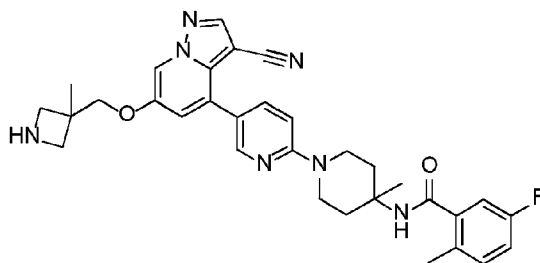
Extracțele organice apoi au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (8 mg, randament 18%) MS (apci) $m/z = 556,3$ (M+H).

- 5 Compușii din Tabelul QQ au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 304, înlocuind bromhidratul de 2-bromo-N,N-dimetiletan-1-amină cu halogenura alchil adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul QQ

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
305		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirolidin-1-iletoksi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă	582,3 (M+H)
306		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(morfolinoetoksi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă	598,3 (M+H)

10 Exemplul 307

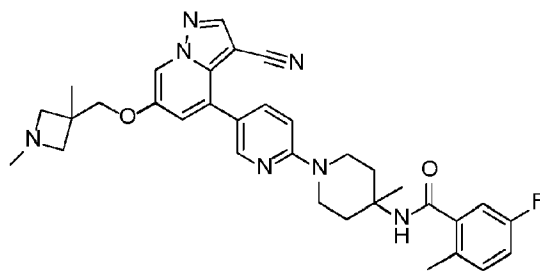


N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-metilazetididin-3-il)metoksi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

- 15 Etapa 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetididin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Intermediar P68**; 42 mg, 0,087 mmol) și 3-(bromometil)-3-metilazetididin-1-carboxilat de terț-butil (34 mg, 0,13 mmol) s-a adăugat carbonat de cesiu (113 mg, 0,347 mmol) în DMA
- 20 (1 mL) și s-a agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă și extracțele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu 50-100% EtOAc în hexani pentru a da compusul din titlu (21 mg, randament 36%) MS (apci) $m/z=668,4$ (M+H).

- 25 Etapa 2: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-metilazetididin-3-il)metoksi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă. O soluție de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetididin-1-carboxilat de terț-butil (21 mg, 0,03 mmol) în DCM (4 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Fracțiunile conținând produsul dorit au fost combinate, diluate cu 4:1 DCM:iPrOH și
- 30 spălate secvențial cu $\text{NaHCO}_{3(\text{apos})}$ saturat și saramură. Extracțele organice au fost apoi uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu. (13 mg, randament 73%) MS (apci) $m/z=568,3$ (M+H).

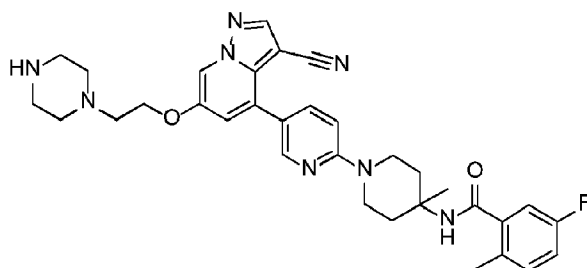
Exemplul 308



N-(1-(5-(3-ciano-6-((1,3-dimetilazetid-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Un amestec de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-metilazetid-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Exemplul 307**; 12 mg, 0,021 mmol), formaldehidă (8 μ L, 0,106 mmol), și NaBH(AcO)₃ (22mg, 0,106 mmol) a fost dizolvat în DCM (4 mL). Amestecul de reacție rezultat a fost lăsat să se agite peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate, diluate cu 4:1 DCM:iPrOH și spălate secvențial cu NaHCO₃(após) saturat și saramură. Extractele organice au fost apoi uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (10 mg, randament 81%) MS (apci) m/z = 582,3 (M+H).

Exemplul 309

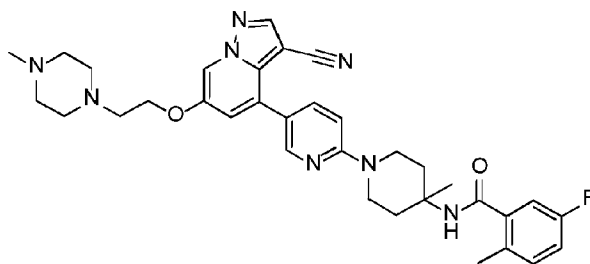


N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Eta 1: Preparare de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil. La un amestec de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Intermediar P68**; 55 mg, 0,114 mmol), 4-(2-cloroetil)tetrahidro-1(2H)-pirazină carboxilat de terț-butil (57 mg, 0,227 mmol) s-a adăugat carbonat de cesiu (148 mg, 0,454 mmol) în DMA (1 mL) și s-a agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă și extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu (50-100% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu (49 mg, randament 62%) MS (apci) m/z=697,4 (M+H).

Eta 2: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă. O soluție de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil (49 mg, 0,070 mmol) în DCM (4 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost repurificat utilizând cromatografie pe siliciu (4% MeOH în DCM cu 1% TEA ca eluent) pentru a da compusul din titlu. (33 mg, randament 79%) MS (apci) m/z=597,3 (M+H).

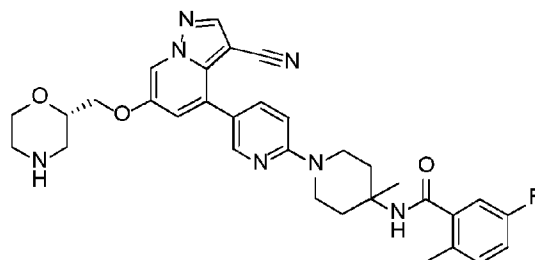
Exemplul 310



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoksi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Exemplul 309**; 27 mg, 0,045 mmol) în DCM (0,25 mL) și MeOH (0,25 mL) s-a adăugat formaldehidă (17 μ L, 0,226 mmol) și NaBH(AcO)₃ (48 mg, 0,226 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost lăsat să se agite peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(após) saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost triturat cu DCM/hexani și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (12,5 mg, randament 45%) MS (apci) m/z=611,4 (M+H).

Exemplul 311

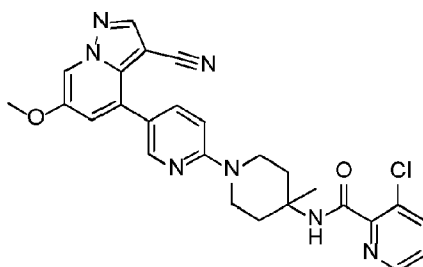


(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Etapă 1: Preparare de (S)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil. La N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Intermediar P68**; 30 mg, 0,062 mmol) s-a adăugat carbonat de cesiu (22 mg, 0,068 mmol) în DMA (1,2 mL). Amestecul rezultat a fost stropit cu Ar_(g) și agitat timp de 10 min. S-a adăugat 2-(bromometil)morfolină-4-carboxilat de (S)-terț-butil (26 mg, 0,093 mmol) la amestecul de reacție. Amestecul rezultat a fost stropit cu Ar_(g) și agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă și saramură și extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (42 mg, randament 99%) MS (apci) m/z=684,3(M+H).

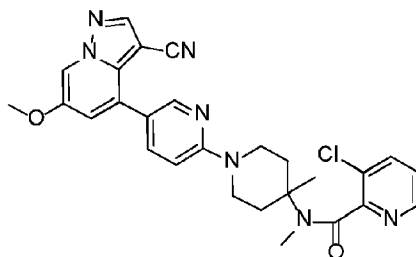
Etapă 2: Preparare de (S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă. O soluție de (S)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (42 mg, 0,061 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (0,31 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în DCM (2 mL). Soluția a fost purificată prin cromatografie pe siliciu (0,5-10% MeOH în DCM cu 0,05-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (6 mg, randament 16%) MS (apci) m/z=584,3 (M+H).

Exemplul 312

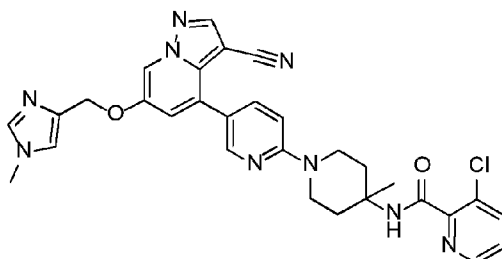


3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 34 mg, 0,070 mmol) în DMF (0,7 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (29 mg, 0,209 mmol) și apoi s-a adăugat iodometan (7 μ L, 0,105 mmol) la amestecul de reacție. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu DCM și purificată direct utilizând cromatografie pe siliciu (0,5-10% MeOH în DCM cu 0,1-2% NH_4OH ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă și saramură și apoi uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (16 mg, randament 45%) MS (apci) $m/z=502,2$ (M+H).

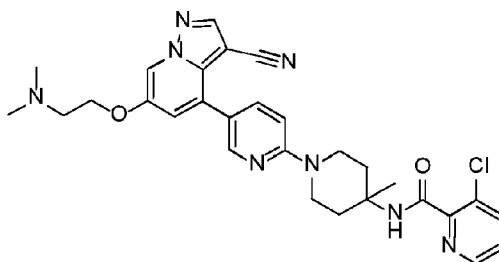
Exemplul 313**3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-N-metilpicolinamidă**

La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Exemplul 312**; 10 mg, 0,020 mmol) în ACN (0,3 mL) s-a adăugat iodometan (4 μ L, 0,06 mmol) urmat de hidrură de sodiu (1,4 mg, 0,06 mmol) și apoi amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Reacția a fost agitată timp de 1 oră la 85°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost direct purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO_3 (após) saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (6,5 mg, randament 63%). MS (apci) $m/z=516,2$ (M+H).

Exemplul 314**3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 25 mg, 0,051 mmol) în DMF (0,5 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (22 mg, 0,159 mmol) apoi 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (13 mg, 0,102 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 2 ore la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu 60:40 ACN:apă. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM (10 mL) și MeOH (1 mL) și eluată printr-o rășină PI-HCO_3 . Eluentul organic a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (14 mg, randament 45%). MS (apci) $m/z=582,2$ (M+H).

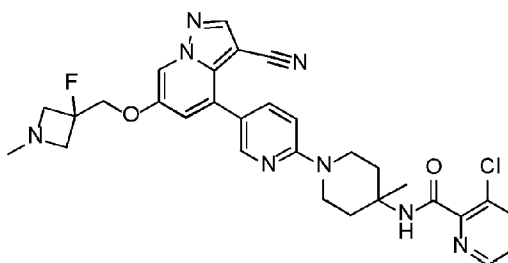
Exemplul 315



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 25 mg, 0,051 mmol) în DMA (0,5 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (52 mg, 0,159 mmol) apoi clorhidrat de clorură de 2-dimetilaminoetil (15 mg, 0,102 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 1 oră la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, s-a adăugat carbonat de potasiu. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu DCM și purificată direct prin cromatografie pe siliciu (0,5-10% MeOH în DCM cu 0,1-2% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (14 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 559,2 (M+H).

Exemplul 316



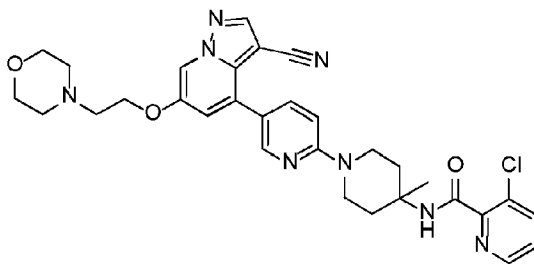
3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

Etapa 1: Preparare de 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 37 mg, 0,076 mmol) în DMF (0,76 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (27 mg, 0,083 mmol) apoi 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (41 mg, 0,15 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 3 ore la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă și saramură și extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 51 mg) MS (apci) m/z=675,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. O soluție de 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (62 mg, 0,092 mmol) în DCM (0,46 mL) a fost tratată cu TFA (0,46 mL, 6 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în DCM (3 mL). Soluția a fost trecută prin două rășini PI-HCO₃ și a fost eluat cu DCM suplimentar. Eluentul a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (30 mg, randament 57%) MS (apci) m/z=575,2 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (35 mg, 0,061 mmol) în DMA (0,61 mL) s-au adăugat formaldehidă (8 μL, 0,304 mmol) și NaBH(AcO)₃ (116 mg, 0,547 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost lăsat să se agite peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-75% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost diluată cu DCM și trecută printr-o rășină PI-HCO₃ și eluată cu DCM suplimentar. Eluentul a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în DCM și tratat cu NaHCO_{3(aq)} saturat și extras cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (7 mg, randament 19%) MS (apci) m/z=589,3 (M+H).

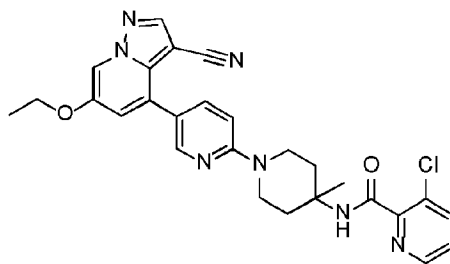
Exemplul 317



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 36 mg, 0,074 mmol) în DMA (0,74 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (26 mg, 0,081 mmol) urmat de 4-(2-cloroetil)morfolină (44 mg, 0,295 mmol) la amestecul de reacție. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu 60:40 ACN:apă. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apos) saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA și apoi spălată cu saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (9 mg, randament 20%) MS (apci) m/z=601,3 (M+H).

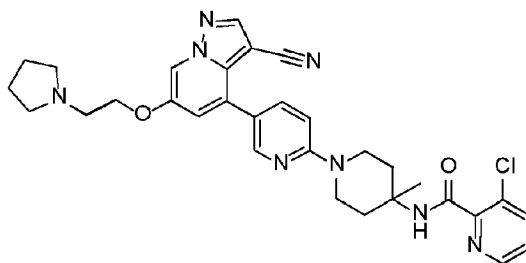
Exemplul 318



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 36 mg, 0,074 mmol) în DMF (0,74 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (31 mg, 0,221 mmol) urmat de iodoetan (17 mg, 0,111 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu 60:40 ACN: apă. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(apos) saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA și apoi spălată cu saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (19 mg, randament 50%) MS (apci) m/z=516,2 (M+H).

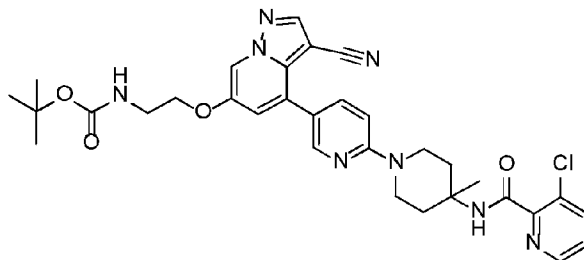
Exemplul 319



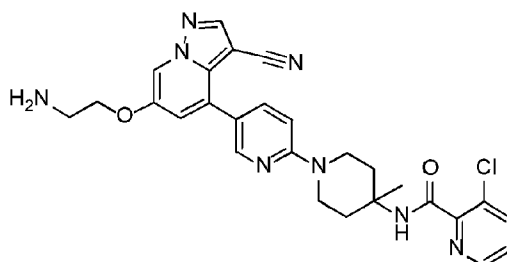
3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 31 mg, 0,063 mmol) în DMA (0,63 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (10 mg, 0,69 mmol) urmat de 1-(2-cloroetil)-pirolidină (25 mg, 0,189 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Stratul apos a fost extras suplimentar utilizând 4:1 DCM:IPA. Extractele organice au fost spălate separat cu saramură, apoi combinate și uscate pe Na₂SO₄

anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost resuspendat cu 60:40 ACN:apă. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA și apoi spălată cu saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (16 mg, randament 42%) MS (apci) $m/z=585,3$ (M+H).

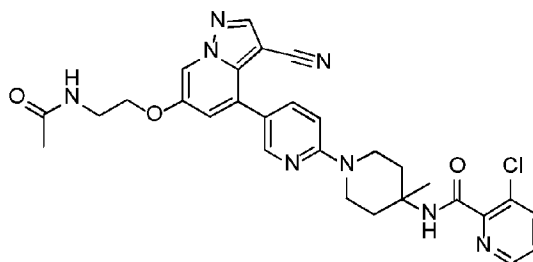
Exemplul 320**(2-((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil**

La un amestec de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**; 150 mg, 0,307 mmol) și carbonat de potasiu (47 mg, 0,34 mmol) în DMA (3,07 mL) s-a adăugat bromură de 2-(boc-amino)etil (138 mg, 0,615 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, s-a adăugat suplimentar bromură de 2-(boc-amino)etil (69 mg, 0,307 mmol) și reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat carbonat de potasiu suplimentar (42 mg, 0,31 mmol) și reacția a fost agitată timp de două nopți la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi combinate și uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu de puritate suficientă pentru etapa următoare. 10 mg de compus din titlu au fost repurificate utilizând cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA și apoi spălată cu saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu. (169 mg, randament 87%) MS (apci) $m/z=631,3$ (M+H).

Exemplul 321**N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamidă**

O soluție de (2-((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (**Exemplul 320**, 158 mg, 0,250 mmol) în DCM (2,5 mL) a fost tratată cu TFA (2,5 mL, 32 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost tratat cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extras cu 4:1 DCM:IPA și apoi spălat cu saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (130 mg, randament 98%) MS (apci) $m/z=531,2$ (M+H).

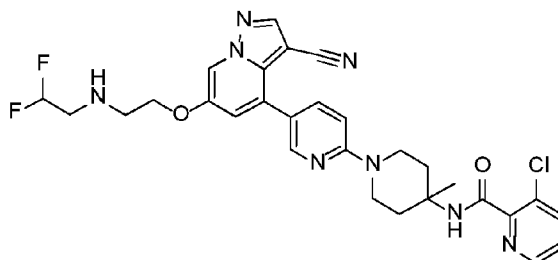
Exemplul 322



N-(1-(5-(6-(2-acetamidoethoxy)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamidă

La o soluție de N-(1-(5-(6-(2-aminoethoxy)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamidă (**Exemplul 321**; 27 mg, 0,51 mmol) în DCM (0,5 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (5 μ L, 0,51 mmol) urmată de TEA (14 μ L, 0,102 mmol). Soluția de reacție a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Reacția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost resuspendat cu 60:40 ACN:apă. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-75% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA și apoi spălată cu saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (20 mg, randament 67%) MS (apci) $m/z=573,2$ (M+H).

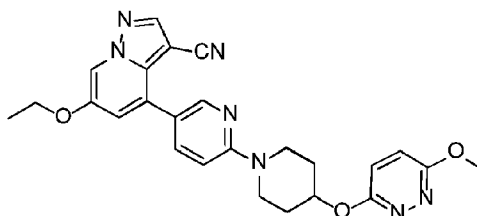
Exemplul 323



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2,2-difluoroetil)amino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de N-(1-(5-(6-(2-aminoethoxy)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamidă (**Exemplul 321**, 27 mg, 0,051 mmol) în DMA (0,5 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (35 mg, 0,254 mmol). Suspensia a fost stropită cu argon și agitată timp de 10 min la temperatura ambiantă. Apoi s-a adăugat trifluorometansulfonat de 2,2-difluoroetil (11 mg, 0,51 mmol). Amestecul rezultat a fost stropit cu argon și agitat 60 ore la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, reacția a fost diluată cu 60:40 ACN:apă. Soluția a fost purificată direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA și apoi spălată cu saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (4 mg, randament 13%) MS (apci) $m/z=595,2$ (M+H).

Exemplul 324



6-etoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

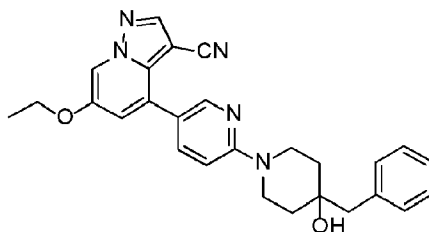
Eta 1: Preparare de 4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil (10,0 g, 49,7 mmol) în DMF (82,8 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (2,19 g, 54,7 mmol). Amestecul a fost agitat la rt timp de 15 minute, după care s-a adăugat 3-cloro-6-metoxipiridazină (7,18 g, 49,7 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu $\text{NaHCO}_3(\text{apos})$ saturat și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidru, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (5-50%

EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 15,4 g, 49,8 mmol) de puritate suficientă pentru Etapa 2. MS (apci) $m/z = 310,1$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină. La o soluție de 4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 15,4 g, 49,8 mol) în DCM (16 mL) s-a adăugat TFA (19,2 mL, 250,9 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt 15 min, timp în care a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în 20 mL DCM și purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM cu 1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (6,0 g, 28,7 mmol, randament 57,6 % în două etape) de puritate suficientă pentru Etapa 3. MS (apci) $m/z = 210,1$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-etoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,012 g, 0,0425 mmol) în DMSO (0,1 mL) s-au adăugat 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină (0,0133 g, 0,0638 mmol) și DIEA (37 μL, 0,213 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NH₄Cl_(apos) saturat. Spălările apoase combinate au fost extrase suplimentar cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (6 mg, 0,0127 mmol, randament 30%). MS (apci) $m/z = 472,2$ (M+H).

Exemplul 325



4-(6-(4-benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

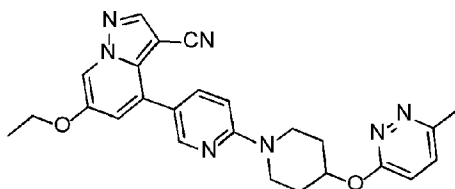
La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 30 mg, 0,106 mmol) în DMA (0,5 mL) s-au adăugat TEA (0,044 mL, 0,319 mmol) și 4-benzilpiperidin-4-ol (40,7 mg, 0,213 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NH₄Cl_(apos) saturat apoi cu apă. Spălările apoase combinate au fost extrase suplimentar cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (30-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (39 mg, 0,0860 mmol, randament 80,9%). MS (apci) $m/z = 454,2$ (M+H).

Compușii din Tabelul RR au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 325, înlocuind 4-benzilpiperidin-4-ol cu nucleofila piperidină adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul RR

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
326		6-etoxi-4-(6-(4-(2-(piridin-3-il)etil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	469,15 (M+H)

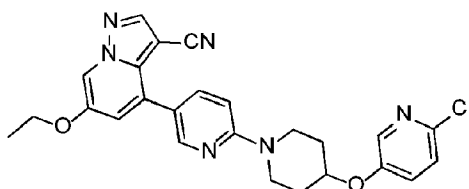
Exemplul 331



6-etoxi-4-(6-((4-(6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril (**Intermediar P52**, 30 mg, 0,0825 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,7 mL) s-a adăugat 6-metilpiridazin-3-ol (18,2 mg, 0,165 mmol) și trifenilfosfan (43,3 mg, 0,165 mmol). Vasul de reacție a fost stropit cu argon, timp în care s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0235 mL, 0,165 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat la rt 24 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Fracțiunea apoasă a fost extrasă cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (50-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (15 mg, 0,0329 mmol, randament 39,9%). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

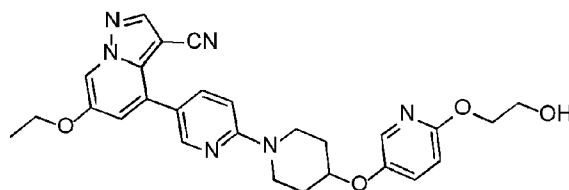
Exemplul 332



4-(6-((4-(6-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 331, înlocuind 6-metilpiridazin-3-ol cu 6-cloropiridin-3-ol. MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

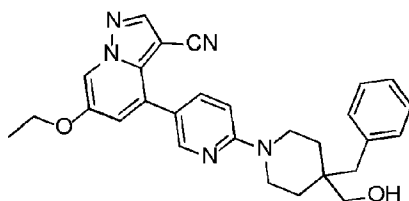
Exemplul 333



6-etoxi-4-(6-((4-(2-hidroxi-2-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de etan-1,2-diol (9,8 mg, 0,16 mmol) în DMF (0,2 mL) s-a adăugat hidruură de sodiu (60% g/g, 2,3 mg, 0,095 mmol) și s-a agitat la rt timp de 5 min, timp în care s-a adăugat 4-(6-((4-(6-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 332**, 15 mg, 0,032 mmol) în 0,3 mL de DMF suplimentar. Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl saturată și extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (10-90% ACN în apă cu 0,1% acid formic ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (2,2 mg, 0,0044 mmol, randament 14%). MS (apci) m/z = 501,25 (M+H).

Exemplul 336

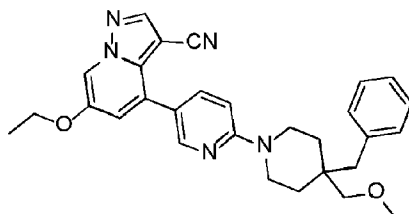


4-(6-(4-benzil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pyridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril

La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (100,5 mg, 0,3560 mmol) în DMSO (3 mL) s-a adăugat clorhidrat de (4-benzilpiperidin-4-il)metanol (151,5 mg, 0,6267 mmol) și carbonat de cesiu (812,0 mg, 2,492 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C

timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{apos})}$ saturat. Straturile apoase combinate au fost extrase cu DCM, apoi extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (118,2 mg, 0,2528 mmol, randament 71,00%). MS (apci) $m/z = 468,2$ (M+H).

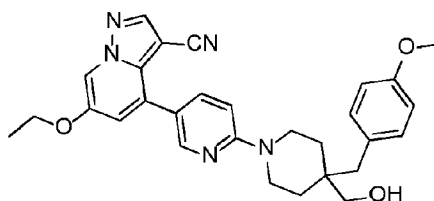
Exemplul 337



4-(6-(4-benzil-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de 4-(6-(4-benzil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P55**, 9,0 mg, 0,019 mmol) în DMF (0,4 mL) s-a adăugat hidrură de sodiu (60% g/g, 2,8 mg, 0,070 mmol). Acest amestec a fost agitat la rt 1 oră, timp în care s-a adăugat iodură de metil (0,021 mL, 0,34 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 72 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (4,0 mg, 0,0083 mmol, randament 43%). MS (apci) $m/z = 482,25$ (M+H).

Exemplul 339



6-etoxi-4-(6-(4-(hidroximetil)-4-(4-metoxibenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

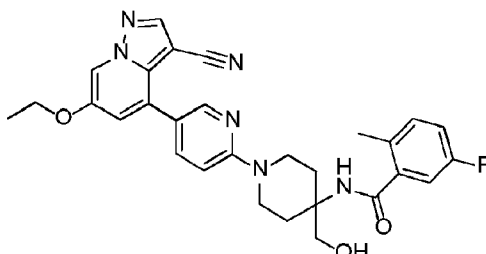
Etapă 1: Preparare de 4-formil-4-(4-metoxibenzil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil. La un flacon etanșat cu 3 găuri care a fost stropit cu N_2 s-a adăugat 4-formilpiperidin-1-carboxilat de terț-butil (201,8 mg, 0,9462 mmol) în THF (2 mL). Amestecul a fost răcit la -78°C și agitat la această temperatură timp de 10 min, timp în care s-a adăugat în pictură bis(trimetilsilil)amidă de litiu (3 mL, 3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 40 min apoi încălzit la rt. După 16 ore, s-a adăugat 1-(bromometil)-4-metoxibenzol (0,3 mL, 2,058 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat 24 de ore suplimentare la rt. Reacția a fost stinsă cu apă, extrasă în EtOAc, și extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 315 mg, 0,946 mmol) de puritate suficientă pentru Etapa 2. MS (apci) $m/z = 234,2$ (M+H-Boc).

Etapă 2: Preparare de 4-(4-metoxibenzil)piperidin-4-carbaldehidă. La o soluție de 4-formil-4-(4-metoxibenzil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (acceptat 315 mg, 0,946 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat TFA (2 mL, 26 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt 30 min apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost diluat în DCM și 10% NH_4OH în MeOH și a fost agitat timp de 15 min. Amestecul a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 220,8 mg, 0,9462 mmol) de puritate suficientă pentru Etapa 3. MS (apci) $m/z = 234,2$ (M+H).

Etapă 3: Preparare de 6-etoxi-4-(6-(4-formil-4-(4-metoxibenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 40,3 mg, 0,143 mmol) în DMSO (0,5 mL) s-a adăugat 4-(4-metoxibenzil)piperidin-4-carbaldehidă (66,6 mg, 0,286 mmol) și carbonat de cesiu (465 mg, 1,43 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic cceptat, 70,8 mg, 0,143 mmol) de puritate suficientă pentru Etapa 4. MS (apci) $m/z = 496,2$ (M+H).

Etapă 4: Preparare de 6-etoxi-4-(6-(4-(hidroximetil)-4-(4-metoxibenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. S-a adăugat MeOH (0,5 mL) la 6-etoxi-4-(6-(4-formil-4-(4-metoxibenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (acceptat 70,8 mg, 0,143

mmol) și s-a agitat la rt 10 min, timp în care s-a adăugat borohidruă de sodiu (103,5 mg, 2,736 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt 1,5 ore apoi a fost stins cu apă și 2M HCl. PH-ul amestecului a fost ajustat la 12 cu 2M NaOH, și amestecul a fost extras cu 4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (0-70% ACN în apă cu 0,1% TFA). Frațiunile conținând produsul dorit au fost fără bază cu NaHCO_{3(aq)} saturat pentru a da compusul din titlu (1,1 mg, 0,00221 mmol, randament 1,57% în patru etape). MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

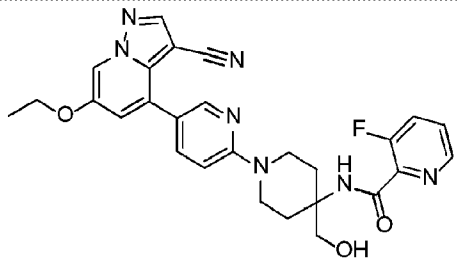
Exemplul 340**N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă**

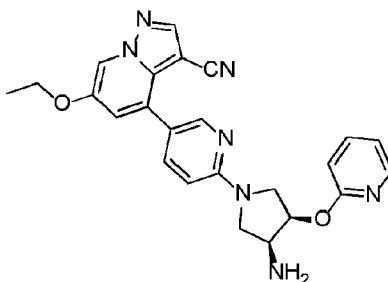
La o soluție de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P56**, 30 mg, 0,0764 mmol) în DCM (0,005 mL) s-au adăugat acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (11,8 mg, 0,0764 mmol), DIEA (13,4 μL, 0,0764 mmol), și HATU (29,1 mg, 0,0764 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt 24 ore apoi purificat prin C18 HPLC Prep eluând cu un gradient 5-95% acetonitril/apă + 0,1% TFA apoi cu cromatografie pe siliciu eluând cu (0-100% EtOAc în hexani apoi 0-10% MeOH în EtOAc ca eluent de gradient) urmat de triturare cu 1:3 DCM/MTBE pentru a da compusul din titlu (23,8 mg, 0,045 mmol, randament 59%). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H).

Compușii din Tabelul SS au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 340, înlocuind acidul 5-fluoro-2-metilbenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul SS

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
341		N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-2,6-difluorobenzamidă	533,20 (M+H)
342		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)picolinamidă	532,20 (M ⁺)
343		N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-3-fluoropicolinamidă	516,20 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
			

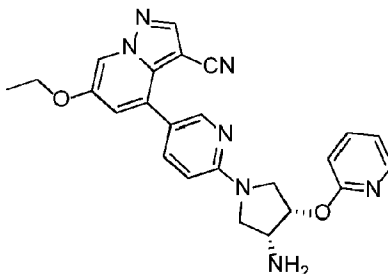
Exemplul 350

5 **4-(6-((3S,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapa 1: Preparare de 4-(6-((3S,4R)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-((3 S,4S)-3-azido-4-hidroxipirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P58**, 0,050 g, 0,128 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,7 mL) s-a adăugat piridin-2-ol (0,0244 g, 0,256 mmol) și trifenilfosfan (0,0672 g, 0,256 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0350 mL, 0,256 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,014 g, 0,0299 mmol, randament 23,4%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-((3S,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-((3 S,4R)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (0,013 g, 0,028 mmol) în 1:1 MeOH/EtOAc (2 mL) s-a adăugat 10% paladiu pe carbon (0,33 mg, 0,0028 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu H₂ și agitat la rt timp de 24 ore. Solidele au fost îndepărtat prin filtrare, și filtratul a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/NH₄OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (7 mg, randament 56%). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

25 **Exemplul 354**



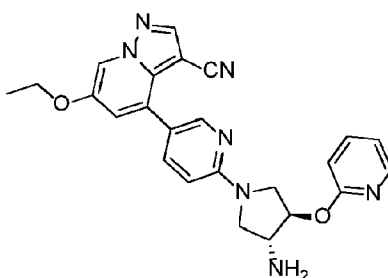
30 **4-(6-((3R,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapa 1: Preparare de 4-(6-((3R,4S)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P59**, 0,050 g, 0,128 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,7 mL) s-a adăugat piridin-2-ol (0,0244 g, 0,256 mmol) și trifenilfosfan (0,0672 g, 0,256 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat

(0,0350 mL, 0,256 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,025 g, 0,0535 mmol, randament 41,8%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 468,1$ (M+H).

Etapă 2: Preparare de 4-(6-((3R,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-((3R,4S)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (0,022 g, 0,0471 mmol) în 1:1 MeOH/EtOAc (2 mL) s-a adăugat 10% paladiu pe carbon (0,56 mg, 0,0047 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu H_2 și agitat la rt timp de 24 ore. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare *in vid*, și filtratul a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/ NH_4OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (13 mg, 0,0297 mmol, randament 63,1%). MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

Exemplul 358

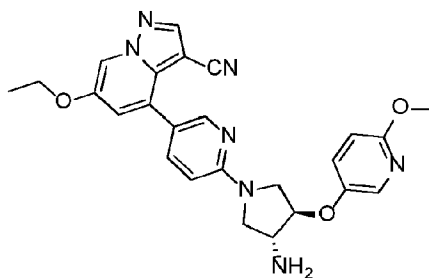


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo [1,5 -a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar P60**, 0,030 g, 0,0646 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,75 mL) s-a adăugat piridin-2-ol (0,0123 g, 0,129 mmol) și trifenilfosfan (0,0339 g, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0176 mL, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,035 g, 0,0646 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2.

Etapă 2: Preparare de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (0,035 g, 0,0646 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (2 mL) și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost preluat în apă. S-au adăugat 2M NaOH și s-a extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/ NH_4OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0073 g, 0,0165 mmol, randament 25,6% în două etape). MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

Exemplul 359



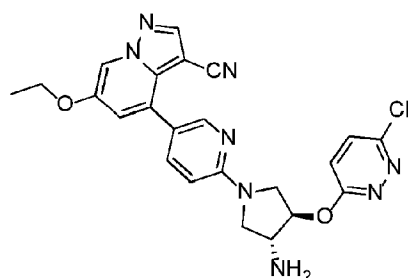
4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapă 1: Preparare de ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar**

P60, 0,030 g, 0,0646 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,75 mL) s-au adăugat 5-metoxipiridin-2-ol (0,0162 g, 0,129 mmol) și trifenilfosfan (0,0339 g, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0176 mL, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,037 g, 0,0646 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2.

Etapa 2: Preparare de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbammat de terț-butil (0,037 g, 0,0646) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (2 mL) și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost preluat în apă. S-au adăugat 2M NaOH și s-a extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/NH₄OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0065 g, 0,0138 mmol, randament 21,3% în două etape). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Exemplul 360

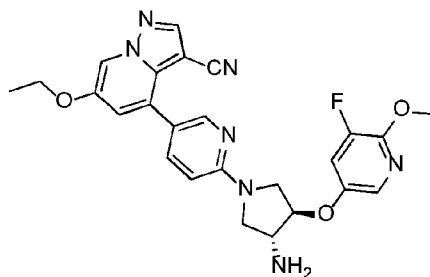


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de ((3R,4R)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)carbammat de terț-butil. La o soluție de ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidropirrolidin-3-il)carbammat de terț-butil (**Intermediar P60**, 0,030 g, 0,0646 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,7 mL) s-au adăugat 6-cloropiridazin-3-ol (0,0169 g, 0,129 mmol) și trifenilfosfan (0,0339 g, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0176 mL, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,031 g, 0,0646 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2.

Etapa 2: Preparare de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3R,4R)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)carbammat de terț-butil (0,031 g, 0,0646) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (2 mL) și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost preluat în apă. S-au adăugat 2M NaOH și s-a extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/NH₄OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,013 g, 0,0273 mmol, randament 42,2% în două etape). MS (apci) m/z = 477,1 (M+H).

Exemplul 361

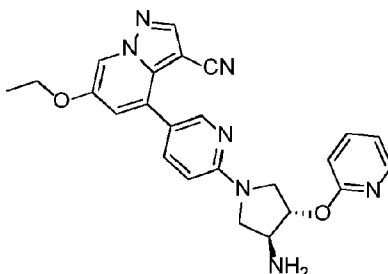


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar P60**, 0,030 g, 0,0646 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,7 mL) s-au adăugat 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ol (0,0185 g, 0,129 mmol) și trifenilfosfan (0,0339 g, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0176 mL, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,038 g, 0,0646 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2.

Etapa 2: Preparare de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (0,038 g, 0,0646) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (2 mL) și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost preluat în apă. S-au adăugat 2M NaOH și s-a extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/ NH_4OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0014 g, 0,00286 mmol, randament 4,43% în două etape). MS (apci) $m/z = 490,2$ (M+H).

Exemplul 362

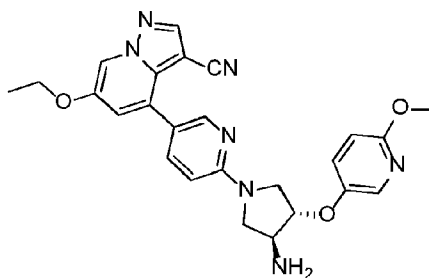


4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar P61**, 0,030 g, 0,0646 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,75 mL) s-a adăugat piridin-2-ol (0,0123 g, 0,129 mmol) și trifenilfosfan (0,0339 g, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0176 mL, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,035 g, 0,0646 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 542,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (0,035 g, 0,0646 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (2 mL) și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost preluat în apă. S-au adăugat 2M NaOH și s-a extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/ NH_4OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0101 g, 0,0229 mmol, randament 35,4% în două etape). MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

Exemplul 363

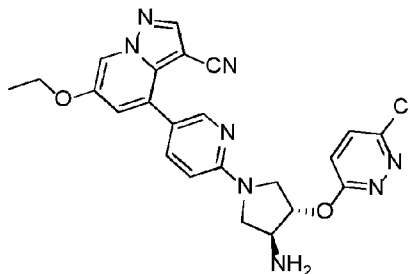


4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar P61**, 0,030 g, 0,0646 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,75 mL) s-au adăugat 5-metoxipiridin-2-ol (0,0162 g, 0,129 mmol) și trifenilfosfan (0,0339 g, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0176 mL, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 48 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,037 g, 0,0646 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (0,037 g, 0,0646) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (2 mL) și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost preluat în apă. S-au adăugat 2M NaOH și s-a extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/NH₄OH] în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0112 g, 0,0238 mmol, randament 36,8% în două etape). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Exemplul 364



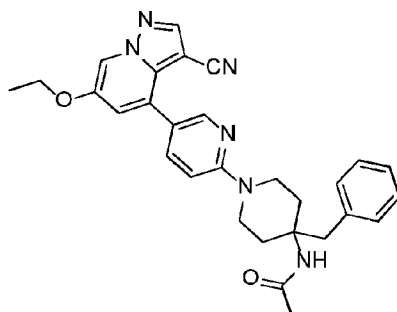
4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de ((3S,4S)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil. La o soluție de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (**Intermediar P61**, 0,030 g, 0,0646 mmol) în 1:1 DCM/THF (0,7 mL) s-a adăugat 6-cloropiridazin-3-ol (0,0169 g, 0,129 mmol) și trifenilfosfină (0,0339 g, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, și s-a adăugat diizopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilat (0,0176 mL, 0,129 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore. El a fost stins cu apă și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 0,031 g, 0,0646 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 577,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3S,4S)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (0,031 g, 0,0646) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 6M HCl în IPA (2 mL) și agitată la rt timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost preluat în apă. S-au adăugat 2M NaOH și s-a extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost trecută printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-40% [9:1 MeOH/NH₄OH] în EtOAc ca eluent de gradient)

pentru a da compusul din titlu (0,0096 g, 0,0201 mmol, randament 31,2% în două etape). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Exemplul 372 de referință

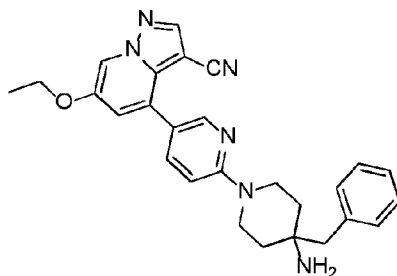


N-(4-benzil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamidă

Etapa 1: Preparare de N-(4-benzilpiperidin-4-il)acetamidă. O soluție de 4-benzilpiperidin-4-ol (0,100 g, 0,523 mmol) în ACN (0,5 mL) a fost răcită la 0°C și apoi tratată cu adăugare în picătură de acid sulfuric (98%, 0,418 mL, 7,84 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la rt și agitat la aceeași temperatură timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și tratat cu adăugarea lentă de 2M NaOH până a devenit bazic. Soluția a fost extrasă cu DCM, și extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separator de fază, apoi au fost concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,102 g, 0,439 mmol, randament 84%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 233,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-(4-benzil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamidă. La o soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 0,060 g, 0,213 mmol) în DMSO (1 mL) s-a adăugat DIEA (0,184 mL, 1,06 mmol) și N-(4-benzilpiperidin-4-il)acetamidă (0,0988 g, 0,425 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 24 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl (apoasă) saturată și extras în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,072 g, 0,146 mmol, randament 68,5%). MS (apci) m/z = 495,2 (M+H).

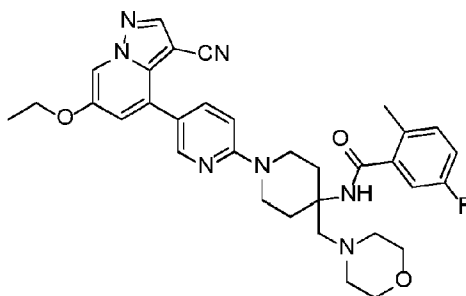
Exemplul 373



4-(6-(4-amino-4-benzilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de N-(4-benzil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamidă (**Exemplul 372**, 0,020 g, 0,040 mmol) în 1:1 THF/DCM (0,7 mL) s-a adăugat propan-2-olat de titan(IV) (0,048 mL, 0,16 mmol) și difenilsilan (0,030 g, 0,16 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 ore apoi stins cu apă. Amestecul a fost extras cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Fracțiunile conținând produsul dorit au fost combinate și spălate cu 2M NaOH și extrase în DCM. Extractele organice combinate au fost trecute printr-o frită cu separarea fazelor, apoi au fost concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,0030 g, 0,0066 mmol, randament 16%). MS (apci) m/z = 453,3 (M+H).

Exemplul 379

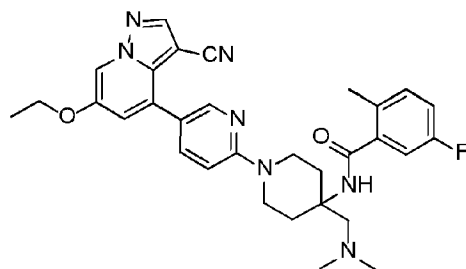


N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil) piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Intermediar P70**, 0,0196 g, 0,03722 mmol) în DCE (0,1861 mL) s-au adăugat morfolină (0,009661 mL, 0,1117 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (0,01183 g, 0,05583 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție brut a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani apoi 0-10% MeOH în CHCl₃ ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0172 g, 0,02878 mmol, randament 77%). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

Compușii din Tabelul TT au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 379, înlocuind morfolina cu amina adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

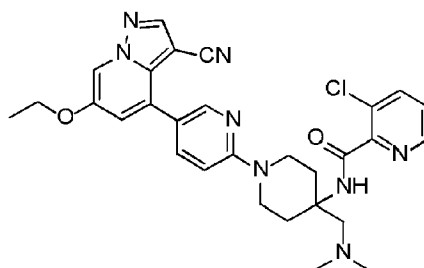
Exemplul 383



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino) metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

La o soluție de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P72**, 7 mg, 0,017 mmol) în DMF (0,334 mL) s-a adăugat acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (5,1 mg, 0,033 mmol), HATU (13 mg, 0,033 mmol), și DIEA (0,015 mL, 0,083 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție brut a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani apoi 1-10% MeOH în EtOAc cu 0,1-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (5 mg, 0,0090 mmol, randament 54%). MS (apci) m/z = 556,2 (M+H).

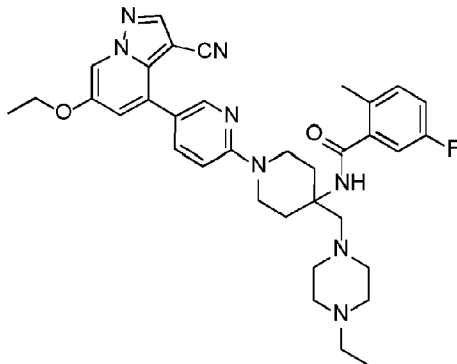
Exemplul 384



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)picolinamidă

La un amestec de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P72**, 0,050 g, 0,119 mmol) în DMSO (0,795 mL) s-a adăugat acid 3-cloropicolinic (0,0282 g, 0,179 mmol) urmat de bază Hunig (0,0934 mL, 0,536 mmol) și HATU (0,0906 g, 0,238 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Extractul organic a fost spălat cu NaCl saturată_(apoasă), uscat

pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate și spălate cu $\text{NaHCO}_{3(\text{apos})}$ saturat și extrase în DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturată_(apăsă), uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,0108 g, 0,0193 mmol, randament 16,2%). MS (apci) $m/z = 559,3$ (M+H).

Exemplul 389**N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă**

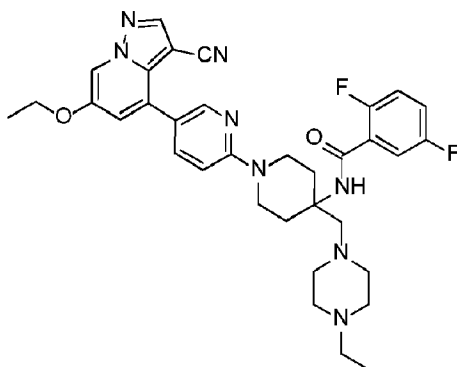
La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P74**, 20 mg, 0,0356 mmol) în DMF (0,356 mL) s-au adăugat acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (6,86 mg, 0,0445 mmol), DIEA (0,0311 mL, 0,178 mmol), și HATU (16,9 mg, 0,0445 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 5 min. Amestecul de reacție brut a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani apoi 1-10% MeOH în EtOAc cu 0,1-1% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (7 mg, 0,0112 mmol, randament 31,5%). MS (apci) $m/z = 625,4$ (M+H).

Compușii din Tabelul UU au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 389, înlocuind acidul 5-fluoro-2-metilbenzoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul UU

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
390		N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamidă	662,20 (M+H)

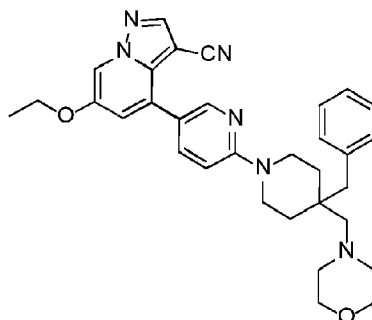
Exemplul 391



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2,5-difluorobenzamidă

La o soluție de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P74**, 0,0238 g, 0,0606 mmol) în DMSO (0,606 mL) s-a adăugat DIEA (0,0530 mL, 0,303 mmol), acid 2,6-difluorobenzoic (0,0192 g, 0,121 mmol), HATU (0,0461 g, 0,121 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție brut a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (1-10% MeOH în DCM cu 0,1-1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (29 mg, 0,023 mmol, randament 49,5%). MS (apci) m/z = 629,4 (M+H).

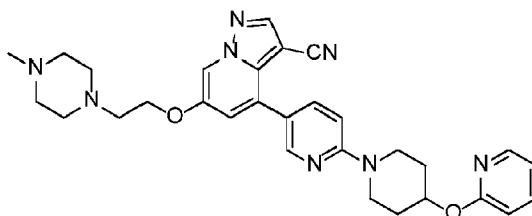
Exemplul 398



4-(6-(4-benzil-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de 4-(6-(4-benzil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P77**, 10,4 mg, 0,0223 mmol) în DCE (0,75 mL) s-a adăugat morfolină (9,1 mg, 0,104 mmol). Amestecul a fost agitat la rt timp de 1 oră, apoi a fost tratat cu triacetoxiborohidru de sodiu (34,0 mg, 0,160 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 96 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru și purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient pentru a da compusul din titlu (1,6 mg, 0,00295 mmol, randament 13,2%). MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

Exemplul 399



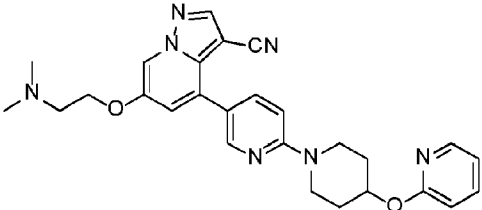
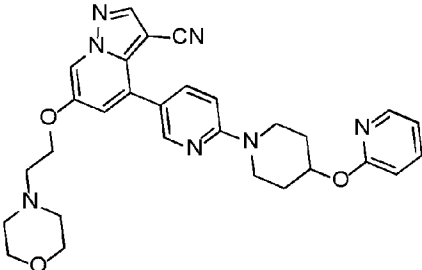
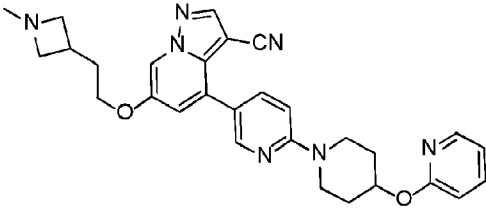
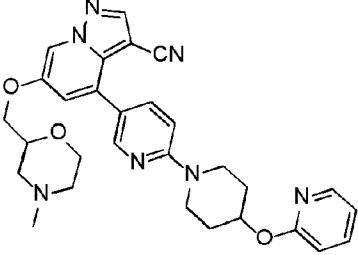
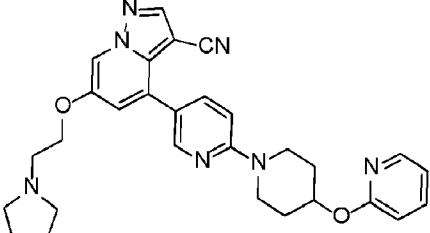
6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de trifenilfosfan (31,7966 mg, 0,121 mmol) în 1:1 DCM:THF (0,6 mL) a fost răcită la 0°C și tratată cu azodicarboxilat de diizopropil (0,023 mL, 0,121 mmol) și agitată la 0°C timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P78**, 25,0 mg, 0,0606 mmol) în 1:1 DCM:THF (0,6 mL) și 1-(N-hidroxietil)-4-metil piperazină (13,1 mg, 0,0909 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la rt și a fost agitat la această temperatură timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo*, și reziduul brut rezultat a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă

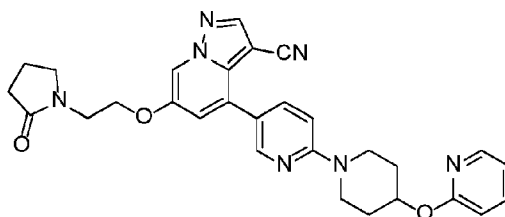
(5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM:IPA și spălate cu NaHCO₃(após) saturat. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (31,5 mg, 0,0526 mmol, randament 86,8%). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

Compușii din Tabelul VV au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 399, înlocuind 1-(N-hidroxietyl)-4-metil piperazina cu alcoolul adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul VV

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
400		6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril	484,20 (M+H)
401		6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril	526,20 (M+H)
402		6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril	510,20 (M+H)
403		6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril	526,20 (M+H)
404		4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	510,30 (M+H)

Exemplul 405



6-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yl)pyridin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

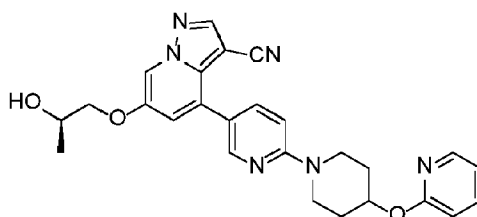
La o soluție de 6-hidroxi-4-(6-(4-(pyridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P78**, 0,010 g, 0,0242 mmol) în DMF (0,8 mL) s-au adăugat 1-(2-cloroetil)pirolidin-2-onă (7,16 mg, 0,0485 mmol), carbonat de potasiu (6,7 mg, 0,0485 mmol), și bromură de sodiu (3,24 mg, 0,0315 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 72 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție brut a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (0-70% ACN în apă ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (8 mg, 0,0153 mmol, randament 63%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Compușii din Tabelul WW au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 405, înlocuind 1-(2-cloroetil)pirolidin-2-ona cu halogenura alchil adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul WW

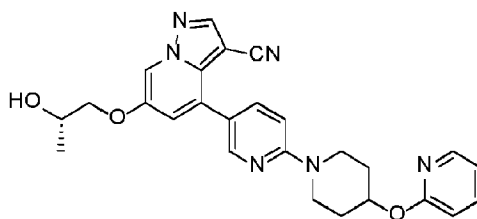
# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
406		2-((3-ciano-4-(6-(4-(pyridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)acetamidă	470,10 (M+H)
407		2-((3-ciano-4-(6-(4-(pyridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N-metilacetamidă	484,10 (M+H)
408		2-((3-ciano-4-(6-(4-(pyridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamidă	498,15 (M+H)

Exemplul 409

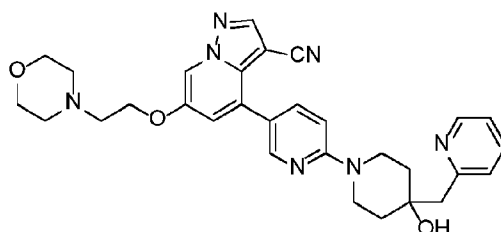


(R)-6-(2-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-(6-(4-(pyridin-2-yl)pyridin-1-yl)pyridin-3-yl)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o soluție de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P78**, 1,023 mL, 0,0512 mmol) în DMF (1,0 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu apos (1M, 0,0563 mL, 0,0563 mmol). Amestecul a fost agitat la rt timp de 5 min, timp în care s-a adăugat oxid de R-(+)-propilenă (35,8 μ L, 0,512 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc apoi spălat succesiv cu apă și NaCl saturată (apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO_{3(a)} saturat. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (8,5 mg, 0,0181 mmol, randament 35,3%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Exemplul 410**(S)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Compusul din titlu a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 409, înlocuind oxidul de R-(+)-propilenă cu oxid de S-(-)-propilenă. MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

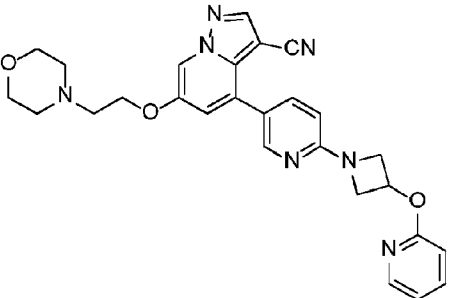
Exemplul 411**4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P79**, 19,7 mg, 0,05362 mmol) în DMSO (1 mL) s-au adăugat clorhidrat de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (39,3 mg, 0,1718 mmol) și carbonat de cesiu (157,2 mg, 0,4826 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat succesiv cu apă și NH₄Cl (apoasă) saturată. Frațiunea apoasă a fost extrasă cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru. Amestecul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (16,9 mg, 0,02505 mmol, randament 46,72%). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

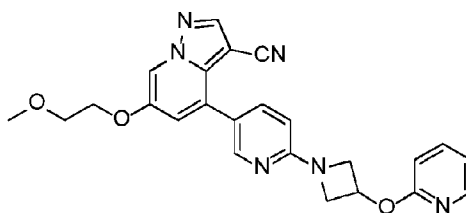
Compușii din Tabelul XX au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 411, înlocuind clorhidratul de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol cu amina adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul XX

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
412		4-(6-(4-benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	539,20 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
413		6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	498,20 (M+H)

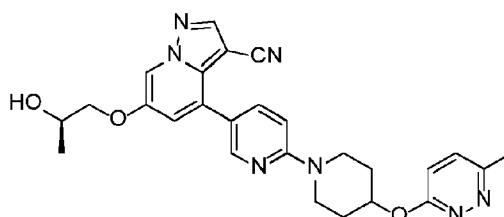
Exemplul 414

5 **6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapa 1: Preparare de 6-hidroxi-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P66**, 0,250 g, 0,9834 mmol) în DMA (2,458 mL) s-au adăugat 2-(azetidin-3-iloxy)piridină (0,452 g, 3,010 mmol) și TEA (0,9413 mL, 6,884 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 95°C timp de 72 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO_{3(a)} saturat și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-9% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,1557 g, 0,4050 mmol, randament 41,19%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

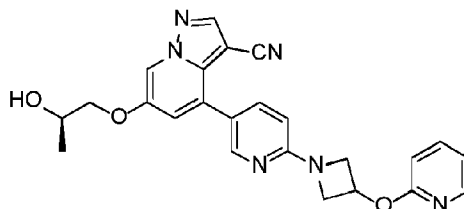
Etapa 2: Preparare de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La o soluție de 6-hidroxi-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (0,030 g, 0,07804 mmol) în DMF (0,3902 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (0,02157 g, 0,1561 mmol) și 2-bromoetil metil eter (0,01467 mL, 0,1561 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 95°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO_{3(a)} saturat și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost spălate cu NaHCO_{3(a)} saturat și extrase cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,0108 g, 0,02441 mmol, randament 31,27%). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

Exemplul 415

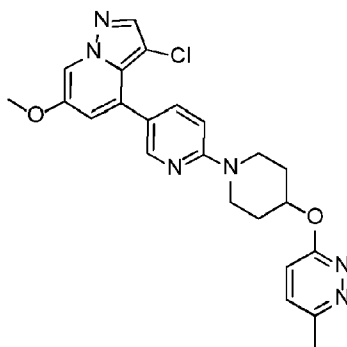
**(R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de (R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P80**, 0,020 g, 0,0640 mmol) în DMA (0,640 mL) s-au adăugat 3-metil-6-(piperidin-4-iloxy)piridazină (0,039 g, 0,202 mmol) și TEA (0,0613 mL, 0,448 mmol). Amestecul de

reacție a fost agitat la 90°C timp de 48 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoașă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost spălate cu NaHCO_{3(apos)} saturat și extrase cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoașă) apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (11 mg, 0,022 mmol, randament 34%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

Exemplul 416**(R)-6-(2-hidroxiropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Compusul a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 415, înlocuind 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina cu 2-(azetidin-3-iloxi)piridină. MS (apci) m/z = 443,1 (M+H).

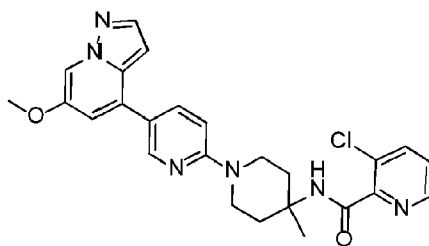
Exemplul 417**3-cloro-6-metoxi-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridină**

Etapa 1: Preparare de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină. La un amestec de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (10,0 g, 44,04 mmol) în 1,4-dioxan (88,08 mL) s-au adăugat 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridină (11,79 g, 52,85 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (1,018 g, 0,8808 mmol) și carbonat de sodiu apos (2M, 46,24 mL, 92,49 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost turnat peste apă și agitat timp de 4 ore. Precipitatul rezultat a fost izolat prin filtrare *in vid* apoi preluat în MTBE și agitat 30 min suplimentare. Precipitatul a fost izolat prin filtrare *in vid* pentru a da compusul din titlu (4,616 g, 18,98 mmol, randament 43,09%) în suficient randament pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 244,0 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină. O soluție de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (1,00 g, 4,11 mmol) în DCM (27,4 mL) a fost tratată cu NCS (0,549 g, 4,11 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în 2M NaOH și extras cu 10% IPA în DCM într-o frită cu PS. Extractul organic a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost triturat cu Et₂O. Solidul a fost izolat pe o frită de sticlă pentru a da compusul din titlu (0,98 g, 3,53 mmol, randament 85,8%) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 278,0 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 3-cloro-6-metoxi-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridină. La o soluție de 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (30 mg, 0,11 mmol) în DMSO (0,2 mL) s-au adăugat 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazină (31 mg, 0,16 mmol) și carbonat de cesiu (176 mg, 0,54 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul a fost turnat în 2M NaOH și extras cu 10% IPA în DCM într-o frită cu PS. Extractul organic a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (14 mg, 0,031 mmol, randament 29%). MS (apci) m/z = 451,2 (M+H).

Exemplul 418



3-cloro-N-(1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

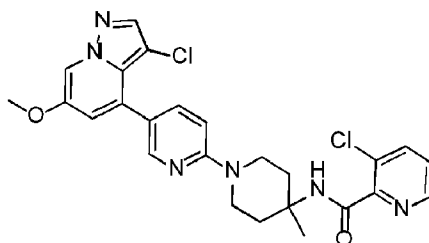
La un amestec de 1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină (0,057 g, 0,169 mmol) în DMSO (1,13 mL) s-au adăugat acid 3-cloropicolinic (0,0399 g, 0,253 mmol), DIEA (0,132 mL, 0,760 mmol), și HATU (0,128 g, 0,338 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apăsă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu DCM și spălate succesiv cu NaHCO_{3(apos)} saturat și NaCl saturată_(apăsă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,0501 g, 0,105 mmol, randament 62,2%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Compușii din Tabelul YY au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 418, înlocuind acidul 3-cloropicolinic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul YY

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
419		2-cloro-6-fluoro-N-(1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	494,20 (M+H)
420		2-cloro-5-fluoro-N-(1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	494,20 (M+H)

Exemplul 421



3-cloro-N-(1-(5-(3-chloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

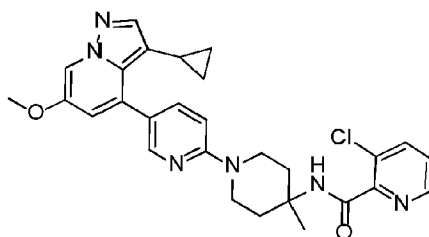
La un amestec de 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină (0,057 g, 0,153 mmol) în DMSO (1,02 mL) s-au adăugat acid 3-cloropicolinic (0,0362 g, 0,230 mmol), DIEA (0,120 mL, 0,690 mmol), și HATU (0,117 g, 0,307 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-99% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,0415 g, 0,0811 mmol, randament 52,9%). MS (apci) m/z = 511,2 (M⁺).

Compușii din Tabelul ZZ au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 421, înlocuind acidul 3-cloropicolinic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul ZZ

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
422		2-cloro-N-(1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluorobenzamidă	528,20 (M ⁺)
423		2-cloro-N-(1-(5-(3-chloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă	528,20 (M ⁺)

Exemplul 424



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

Etapa 1: Preparare de -butil (1-(5-(3-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil. La o soluție de (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil

(**Intermediar P81**, 0,806 g, 1,84 mmol) în DCM (12,3 mL) s-a adăugat NBS (0,328 g, 1,84 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,839 g, 1,62 mmol, randament 88%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 518,1 (M+H⁺).

Etapa 2: Preparare de (1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil. La un amestec de (1-(5-(3-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (0,250 g, 0,484 mmol) într-un amestec bifazic de toluen (2,42 mL) și apă (0,4 mL) s-au adăugat acid ciclopropilboronic (0,0832 g, 0,968 mmol), fosfat de potasiu (0,308 g, 1,45 mmol), acetat de paladiu(II) (0,0109 g, 0,0484 mmol) și

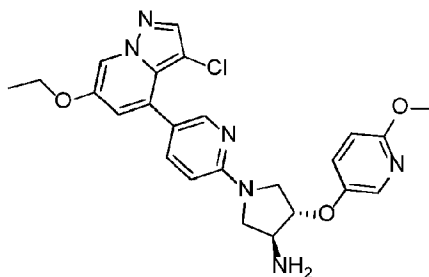
triciclopentilfosfină (0,0272 g, 0,0968 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (10-90% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,061 g, 0,128 mmol, randament 26%) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină.

O soluție de 1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (0,060 g, 0,13 mmol) în DCM (12 mL) a fost tratată cu TFA (12 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu NaHCO_{3(a)} saturat. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,047 g, 0,12 mmol, randament 99%) de puritate suficientă pentru etapa 4. MS (apci) m/z = 378,2 (M+H).

Etapa 4: Preparare de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. La un amestec de 1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină (0,047 g, 0,125 mmol) în DMSO (0,830 mL) s-au adăugat acid 3-cloropicolinic (0,0294 g, 0,187 mmol), DIEA (0,0976 mL, 0,560 mmol), și HATU (0,0947 g, 0,249 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu DCM și spălate succesiv cu NaHCO_{3(a)} saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,0441 g, 0,0853 mmol, randament 68,5%). MS (apci) m/z = 517,2 (M⁺).

Exemplul 425



(3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-3-amină

Etapa 1: Preparare de 4-bromo-3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridină. La o soluție de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol (**Intermediar P84**, 2,5 g, 10,1 mmol) în DMA (150 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (14,0 g, 101 mmol) și iodoetan (2,45 mL, 30,3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 65°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (2,00 g, 7,26 mmol, randament 72%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 277,0 (M+H).

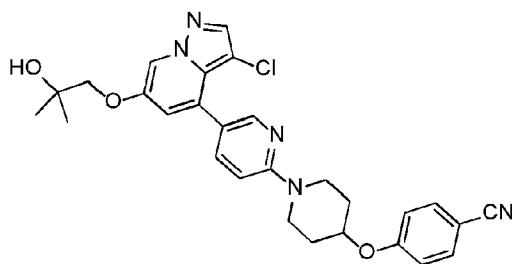
Etapa 2: Preparare de 3-cloro-6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridină. La o soluție de 4-bromo-3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridină (1,0 g, 3,6 mmol) în 1,4-dioxan (18 mL) s-au adăugat 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (1,1 g, 4,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (0,21 g, 0,18 mmol), și carbonat de sodiu apos (2M, 9,1 mL, 18 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu N₂ și agitat la 90°C timp de 4 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și sonicat timp de 5 min. Precipitatul rezultat a fost izolat prin filtrare *in vid* și spălat pe filtrul cu Et₂O pentru a da compusul din titlu (0,4 g, 1,4 mmol, randament 38%) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 292,1 (M+H).

Etapa 3: Preparare de ((3S,4R)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi)pirolidin-3-il)carbamate de terț-butil. La o soluție de 3-cloro-6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridină (0,100 g, 0,343 mmol) în DMSO (1 mL) s-au adăugat DIEA (0,296 mL, 1,71 mmol) și ((3S,4R)-4-hidroxi)pirolidin-3-il)carbamate de terț-butil (0,139 g, 0,686 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 95°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și răcit la 0°C. Precipitatul rezultat a fost izolat prin filtrare *in vid* apoi preluat în 1:1 MTBE/pentan. Suspensia a fost sonicată timp de 20 min, și solidele au fost izolate prin filtrare *in vid*.

pentru a da compusul din titlu (0,148 g, 0,312 mmol, randament 91,1%) de puritate suficientă pentru etapa 4. MS (apci) $m/z = 474,15$ (M+H).

Etapa 4: Preparare de (3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirolidin-3-amină. La o soluție de ((3S,4R)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)carbamate de terț-butil (0,040 g, 0,0844 mmol) în 1:1 THF/DCM (0,8 mL) s-au adăugat 6-metoxipiridin-3-ol (0,0211 g, 0,169 mmol) și trifenilfosfan (0,0443 g, 0,169 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon și agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl (apoasă) saturată și extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate utilizând o frită cu PS, concentrate *in vid*, și purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost concentrate *in vid*, și reziduul a fost preluat în 6M HCl în IPA și agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat *in vid*, preluat în apă și 2M NaOH, apoi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate utilizând o frită cu PS, concentrate *in vid*, și purificate prin cromatografie pe siliciu (0-35% [9:1 MeOH/ NH_4OH] în EtOAc ca eluent de gradient pentru a da compusul din titlu (0,004 g, 0,00832 mmol, randament 9,85%). MS (apci) $m/z = 481,2$ (M+H).

Exemplul 426



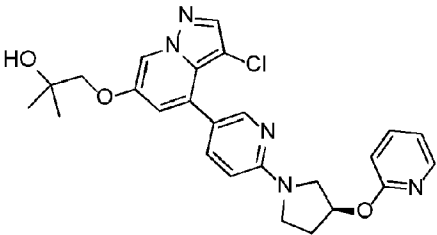
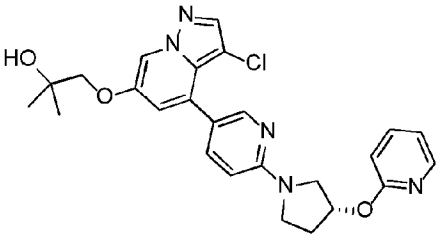
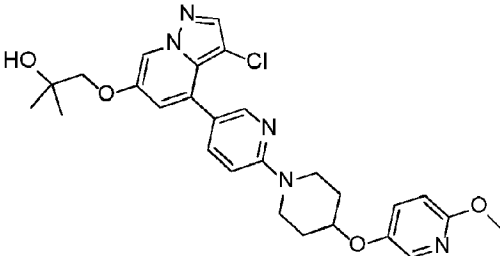
4-((1-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitril

La o soluție de 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediar P85**, 0,026 g, 0,077 mmol) în DMA (0,5 mL) s-au adăugat TEA (0,024 g, 0,23 mmol) și 4-(piperidin-4-iloxi)benzonitril (0,023 g, 0,12 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 105°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, concentrate *in vid*, și purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (0,012 g, 0,023 mmol, randament 30%). MS (apci) $m/z = 518,2$ (M+H).

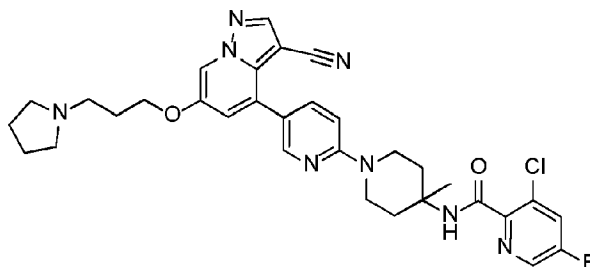
Compușii din Tabelul AAA au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 426, înlocuind 4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilul cu reactivul amină adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul AAA

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
427		1-((3-cloro-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol	494,20 (M+H)
428		(S)-1-((3-cloro-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol	480,20 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
			
429		(R)-1-((3-cloro-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol	480,20 (M+H)
431		1-((3-cloro-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo)oxi)-2-metilpropan-2-ol	524,20 (M+H)

Exemplul 432



5 **3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-(pirolidin-1-il)propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă**

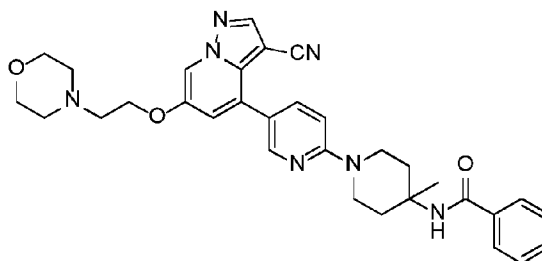
La o soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă (**Intermediar P86**, 0,035 g, 0,0692 mmol) în DMA (0,692 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (0,0478 g, 0,346 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon, apoi s-a adăugat 1-(3-cloropropil)-pirolidină (0,0204 g, 0,138 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 5 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost purificat direct prin HPLC preparativă (5-75% ACN în apă [+ 2% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate succesiv cu NaHCO₃(apos) saturat și NaCl saturată (apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (0,0186 g, 0,0301 mmol, randament 43,6%). MS (apci) m/z = 617,3 (M+H).

Compușii din Tabelul BBB au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 432, înlocuind 1-(3-cloropropil)-pirolidina cu halogenura alchil adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul BBB

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
433		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	633,30 (M+H)
434		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	520,2 (M+H)
435		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	564,20 (M+H)
436		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	577,20 (M+H)

Exemplul 437



5

N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

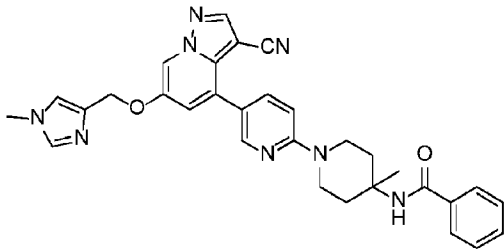
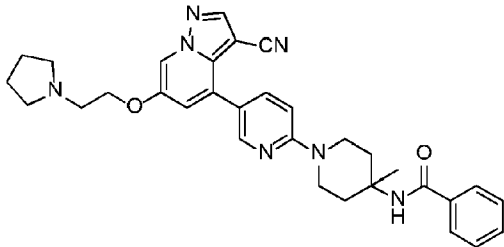
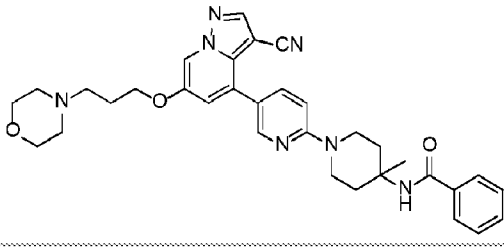
La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar P87**, 30,3 mg, 0,0670 mmol) în DMA (0,7 mL) s-au adăugat clorhidrat de 4-(2-cloroetil)morfolină (24,9 mg, 0,134 mmol) și carbonat de cesiu (109 mg, 0,335 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată (apoasă), uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază

10

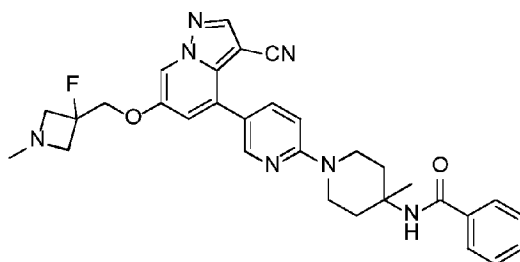
inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO₃(apos) saturat. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (22,3 mg, 0,0394 mmol, randament 58,9%). MS (apci) m/z = 566,3 (M+H).

Compușii din Tabelul CCC au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 437, înlocuind clorhidratul de 4-(2-cloroetil)morfolină cu halogenura alchil adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul CCC

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
438		N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	547,30 (M+H)
439		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	550,30 (M+H)
440		N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă	580,30 (M+H)

Exemplul 441



N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

Etape 1: Preparare de 3-(((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

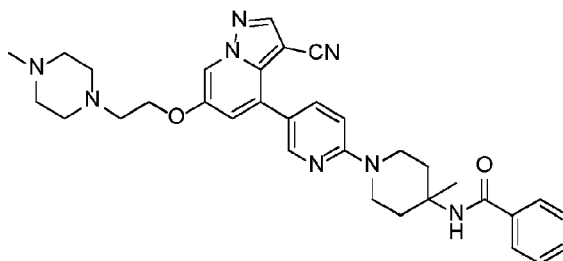
(**Intermediar P87**, 44,8 mg, 0,0990 mmol) în DMA (1 mL) s-au adăugat 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (53,1 mg, 0,198 mmol) și carbonat de cesiu (161 mg, 0,495 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și saramură. Extractul organic a fost

uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 63 mg, 0,099 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) $m/z = 640,25$ (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă. O soluție de 3-(((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil în DCM (0,5 mL) a fost tratată cu TFA (0,5 mL, 6,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ saturat. Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (29,5 mg, 0,055 mmol, randament 55,2% în două etape). MS (apci) $m/z = 540,3$ (M+H).

Etapa 3: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă (29,5 mg, 0,055 mmol) în 1:1 DCM:MeOH (1,1 mL) s-a adăugat formaldehidă (21 μL , 0,273 mmol), urmată de $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (58 mg, 0,273 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost lăsat să se agite 30 min la temperatura ambiantă. Reacția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ saturat și extrasă cu 4:1 DCM/IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (24 mg, randament 78%). MS (apci) $m/z = 554,3$ (M+H).

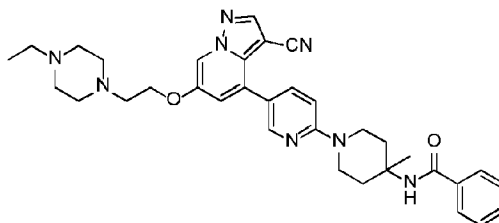
Exemplul 442



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar P88**, 32,7 mg, 0,0579 mmol) în 1:1 DCM/MeOH (1 mL) s-au adăugat formaldehidă (0,0218 mL, 0,290 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (61,4 mg, 0,290 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost direct purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ saturat. Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (21,4 mg, 0,0370 mmol, randament 63,9%). MS (apci) $m/z = 579,4$ (M+H).

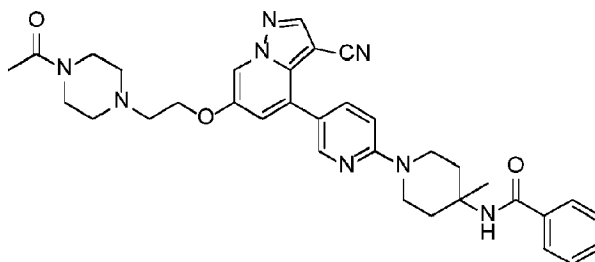
Exemplul 443



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

Compusul a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 442, înlocuind formaldehida cu acetaldehidă. MS (apci) $m/z = 593,4$ (M+H).

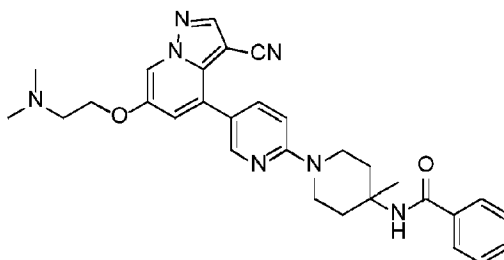
Exemplul 444



N-(1-(5-(6-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar P88**, 46,4 mg, 0,0822 mmol) în DCM (1 mL) s-a adăugat TEA (0,0557 mL, 0,411 mmol) apoi clorură de acetil (0,164 mL, 0,164 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO₃(após) saturat. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (1-30% [MeOH + 2% NH₄OH] în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (24,7 mg, 0,0407 mmol, randament 49,5%). MS (apci) m/z = 607,4 (M+H).

Exemplul 445



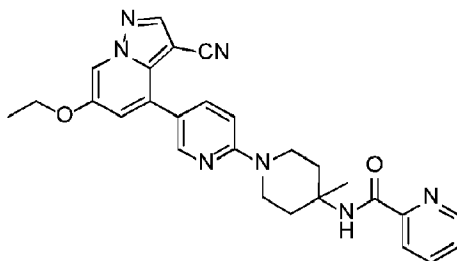
N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă

Etapă 1: Preparare de (2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar P87**, 64,2 mg, 0,142 mmol) în DMA (1,5 mL) s-au adăugat bromură de 2-(Boc-amino)etil (63,6 mg, 0,284 mmol) și carbonat de cesiu (231 mg, 0,709 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată(apoasă), uscat pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 84,6 mg, 0,142 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 596,3 (M+H).

Etapă 2: Preparare de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă. O soluție de (2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (84,6 mg, 0,142 mmol) în DCM (0,75 mL) a fost tratată cu TFA (0,75 mL, 9,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min apoi concentrat *in vid*. Reziduul a fost direct purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO₃(após) saturat. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (17,9 mg, 0,0361 mmol, randament 25,5% în două etape). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

Etapă 3: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il) metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă. La o soluție de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamidă (18 mg, 0,036 mmol) în 1:1 DCM:MeOH (0,5 mL) s-a adăugat formaldehidă (27 μL, 0,36 mmol), urmată de NaBH(AcO)₃ (77 mg, 0,36 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost lăsat să se agite 16 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu NaHCO₃(após) saturat și extrasă cu 4:1 DCM:IPA. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (9 mg, randament 49%). MS (apci) m/z = 524,3 (M+H).

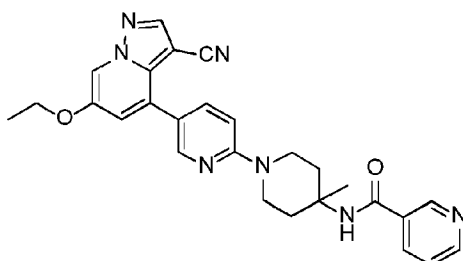
Exemplul 447



N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P89**, 25,6 mg, 0,0680 mmol) în DCM (0,136 mL) s-au adăugat acid 2-picolinic (10,9 mg, 0,0884 mmol), HATU (31,0 mg, 0,0816 mmol), și DIEA (0,0474 mL, 0,272 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 72 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost spălat cu apă și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (50-100% EtOAc în hexani apoi 0-10% MeOH în EtOAc ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (23 mg, 0,0473 mmol, randament 70%). MS (apci) $m/z = 482,2$ (M+H).

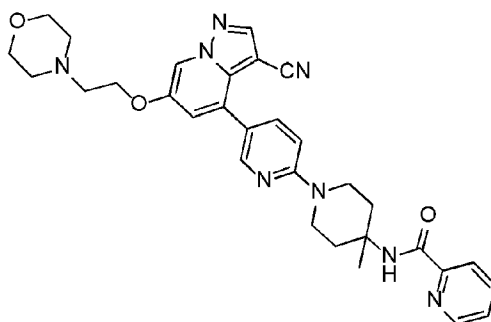
Exemplul 448



N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)nicotinamidă

Compusul din titlu a fost preparat utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 447, înlocuind acidul 2-picolinic cu acid nicotinic. MS (apci) $m/z = 482,2$ (M+H).

Exemplul 453

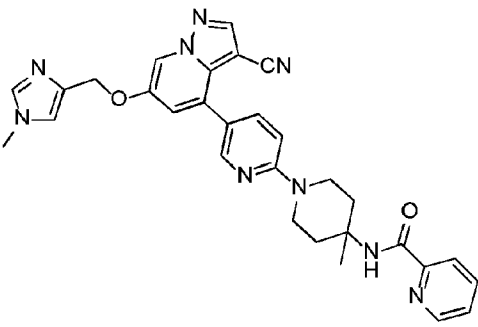
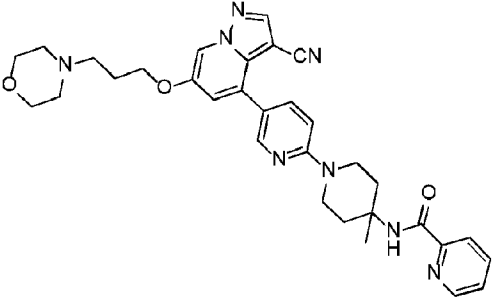
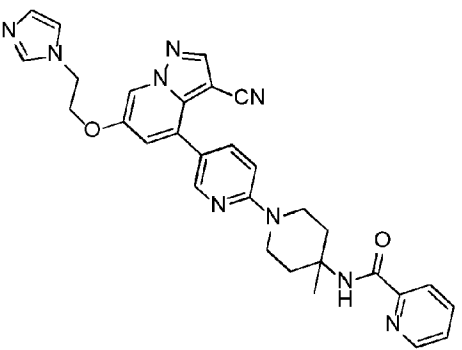
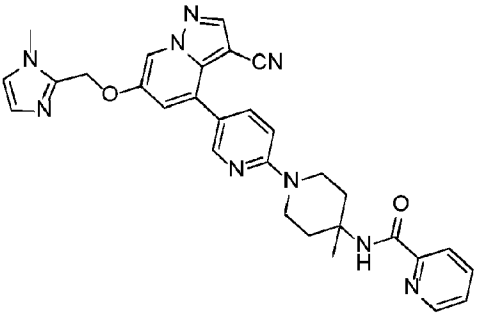


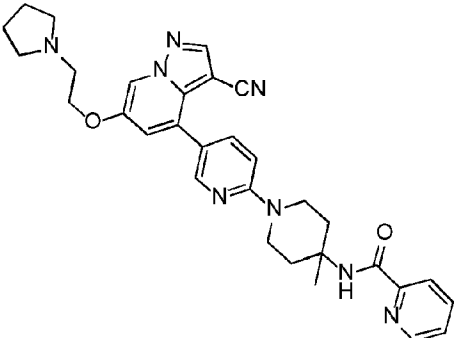
N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoksi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

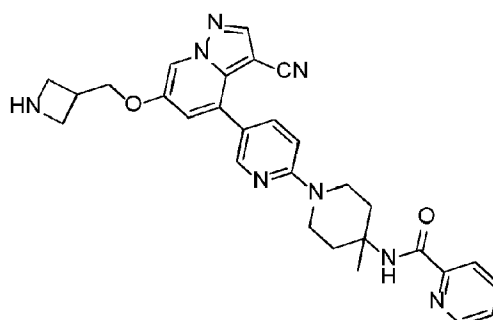
La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidrohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P90**, 40 mg, 0,0882 mmol) în DMA (0,882 mL) s-au adăugat clorhidrat de 4-(2-cloroetil)morfolină (32,8 mg, 0,176 mmol) și carbonat de cesiu (144 mg, 0,441 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată (apoasă). Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, concentrat *in vid*, și purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Fracțiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ saturat și NaCl saturată (apoasă). Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (15,0 mg, 0,0265 mmol, randament 30,0%). MS (apci) $m/z = 567,3$ (M+H).

Compușii din Tabelul EEE au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 453, înlocuind clorhidratul de 4-(2-cloroetil)morfolină cu halogenura alchil adecvată. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

Tabelul EEE

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
454		N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă	548,30 (M+H)
455		N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă	581,30 (M+H)
456		N-(1-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă	548,30 (M+H)
457		N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă	548,30 (M+H)
458		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă	551,30 (M+H)

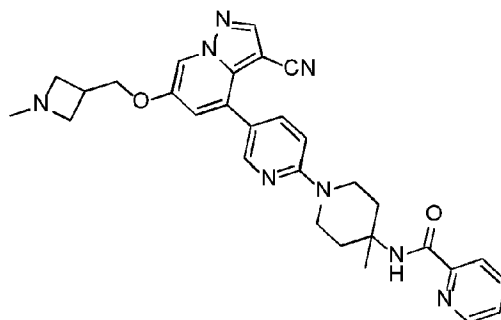
# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
			

Exemplul 459

5 **N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

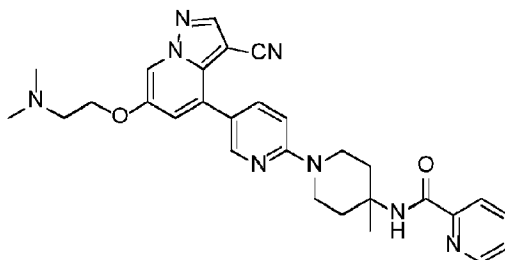
Etapa 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P90**, 40 mg, 0,088 mmol) în DMA (0,882 mL) s-au adăugat ester terț-butilic al acidului 3-bromometil-azetidin-1-carboxilic (22 mg, 0,088 mmol) și carbonat de cesiu (144 mg, 0,44 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, concentrat *in vid*, și purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Fracțiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO_{3(a)} saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (15,0 mg, 0,0265 mmol, randament 30,0%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 623,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. O soluție de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilat de terț-butil (55 mg, 0,088 mmol) în 1:1 (v/v) amestec de DCM:TFA (883 μL) a fost agitată la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu NaHCO_{3(a)} saturat și saramură. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (46 mg, 0,088 mmol, randament 100%). MS (apci) m/z = 523,3 (M+H).

Exemplul 460

N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-(dimetilazetidină-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de N-(1-(5-(6-(azetidină-3-ilmetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Exemplul 459**, 46 mg, 0,088 mmol) în DCM (1,760 mL) s-a adăugat formaldehidă (0,066 mL, 0,88 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (93 mg, 0,44 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO_{3(aapos)} saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (9,4 mg, 0,017 mmol, randament 20%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

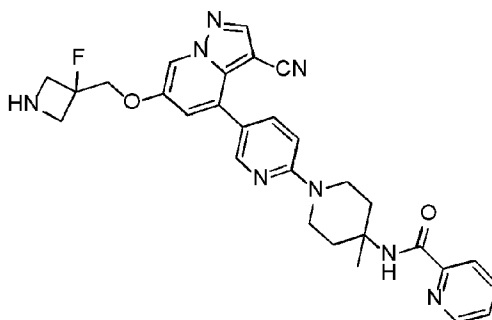
Exemplul 461**N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

Etapa 1: Preparare de (2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P90**, 40 mg, 0,088 mmol) în DMA (0,882 mL) s-a adăugat bromură de 2-(Boc-amino)etil (20 mg, 0,088 mmol) și carbonat de cesiu (144 mg, 0,44 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 3 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, concentrat *in vid*, și purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO_{3(aapos)} saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament teoretic acceptat, 53 mg, 0,088 mmol) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 597,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. O soluție de (2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (53 mg, 0,089 mmol) în 1:1 (v/v) amestec de DCM:TFA (0,89 mL) a fost agitată la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu NaHCO_{3(aapos)} saturat și saramură. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (34 mg, 0,068 mmol, randament 77% în două etape) de puritate suficientă pentru etapa 3. MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

Etapa 3: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. La o soluție de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (34 mg, 0,0685 mmol) în DCM (1,369 mL) s-au adăugat formaldehidă (0,051 mL, 0,685 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (72,6 mg, 0,342 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost direct purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO_{3(aapos)} saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid*. Filmul rezultat a fost triturat cu DCM/hexani și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (10,5 mg, 0,0198 mmol, randament 29%). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H).

Exemplul 462

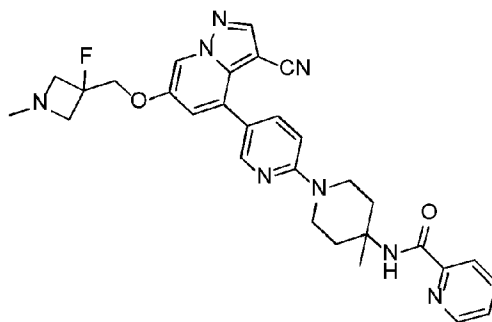


N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

Eta 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil. La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P90**, 40 mg, 0,088 mmol) în DMA (0,882 mL) s-au adăugat 1-boc-3-bromometil-azetidină (24 mg, 0,088 mmol) și carbonat de cesiu (144 mg, 0,44 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu apă și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, concentrat *in vid*, și purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu saturată NaHCO_{3(a)} și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (54 mg, 0,084 mmol, randament 96%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 641,3 (M+H).

Eta 2: Preparare de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. O soluție de 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (54 mg, 0,084 mmol) în 1:1 (v/v) amestec de DCM:TFA (0,84 mL) a fost agitată la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu NaHCO_{3(a)} saturat și saramură. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO_{3(a)} saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (5,0 mg, randament 11%). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

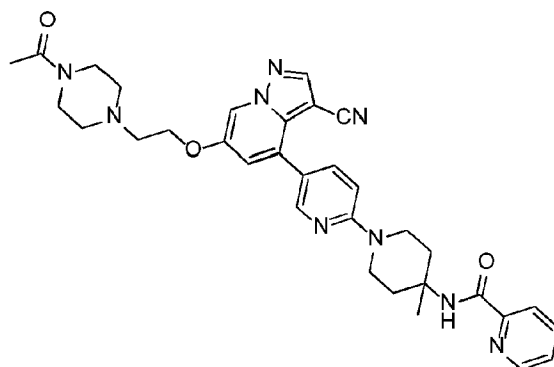
Exemplul 463



N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Exemplul 462**, 35 mg, 0,065 mmol) în DCM (1,295 mL) s-au adăugat formaldehidă (0,048 mL, 0,65 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (69 mg, 0,32 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul brut rezultat a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO_{3(a)} saturat și NaCl saturată_(apoasă). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (19 mg, 0,034 mmol, randament 53%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

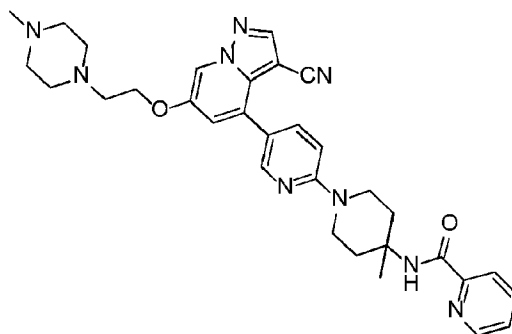
Exemplul 464



N-(1-(5-(6-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P91**, 35 mg, 0,0619 mmol) în DCM (0,619 mL) s-au adăugat TEA (0,00862 mL, 0,0619 mmol) și clorură de acetil (0,124 mL, 0,124 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu 4:1 DCM/IPA și spălat succesiv cu apă și saramură. Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu $\text{NaHCO}_{3(\text{apos})}$ saturat și NaCl saturată_(aposa). Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (27,7 mg, 0,0456 mmol, randament 73,7%). MS (apci) m/z = 608,3 (M+H).

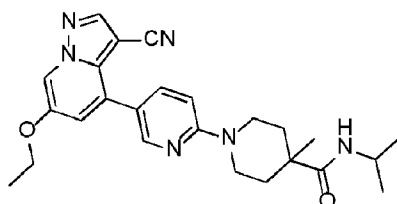
Exemplul 465



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La o soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P91**, 40 mg, 0,0707 mmol) în DCM (1,414 mL) s-au adăugat formaldehidă (0,0526 mL, 0,707 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (74,9 mg, 0,354 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul brut rezultat a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 0,1% TFA] ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu $\text{NaHCO}_{3(\text{apos})}$ saturat și NaCl saturată_(aposa). Extractul organic a fost uscat pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-10% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (15,4 mg, randament 37,6%). MS (apci) m/z = 580,3 (M+H).

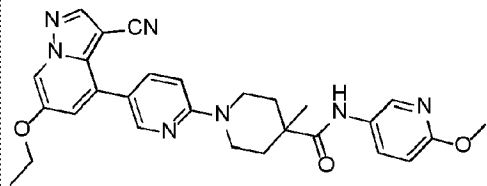
Exemplul 466 de referință



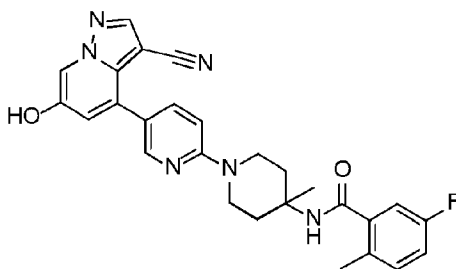
1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izopropil-4-metilpiperidin-4-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxilic (**Intermediar P92**, 38,2 mg, 0,0942 mmol) în DCM (0,942 mL) s-au adăugat HATU (43,0 mg, 0,113 mmol), DIEA (0,033 mL, 0,188 mmol), și propan-2-amină (0,009 mL, 0,104 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul brut rezultat a fost purificat direct prin cromatografie C-18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă [+ 2% TFA] ca eluent de gradient). Fracțiunile conținând produsul dorit au fost diluate cu 4:1 DCM/IPA și spălate cu NaHCO₃(apoz) saturat. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrat, și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (32,4 mg, 0,0726 mmol, randament 77%). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Compușii din Tabelul FFF au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul 466, înlocuind propan-2-amina cu partenerul de cuplare amină adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați curat după purificarea cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat (și dacă este necesar au fost convertiți la baza liberă).

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z
469# Ref		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-carboxamidă	512,20 (M+H)

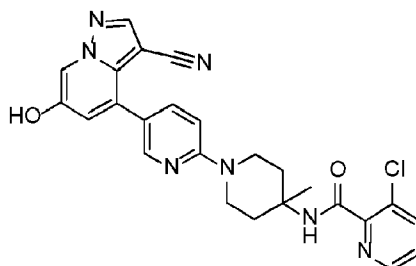
Exemplul 485



N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

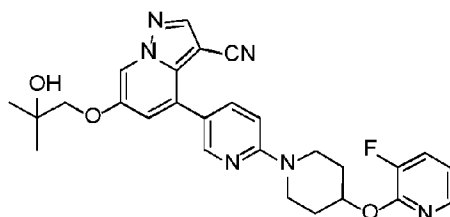
La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67**; 503 mg, 1,19 mmol), acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (552 mg, 3,58 mmol), și HATU (1,36g, 3,58 mmol) în DMSO (5 mL) s-a adăugat DIEA (1,7 mL, 9,55 mmol). Reacția a fost agitată 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu THF (4 mL) și tratat cu NaOH (5,97 mL, 11,9 mmol) și agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. PH-ul a fost ajustat la pH 5 cu AcOH și apoi extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe siliciu (50-100% hexani to EtOAc) pentru a da compusul din titlu (534 mg, randament 92%) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z= 485,2 (M+H).

Exemplul 487



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

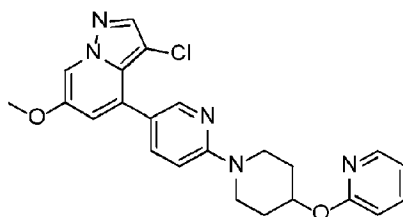
La o soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxi-pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67**; 256 mg, 0,608 mmol), acid 3-cloropicolinic (287 mg, 1,82 mmol), și HATU (294 mg, 1,82 mmol) în DMSO (3 mL) s-a adăugat DIEA (0,74 mL, 4,25 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (10 mL) și spălat cu apă (10 mL) și 4:1 AcOH: apă (10 mL) și apoi extras cu EtOAc. Extractele organice au fost spălate cu 4:1 AcOH:Apă și apoi cu saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost diluat cu THF (4 mL) și 2M NaOH (6 mL). Soluția a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost resuspendat în DCM (2mL) și purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost resuspendată în DCM și trecută printr-o rășină PI-HCO₃ pentru a elua produsul fără baze. Eluenții organici au fost concentrați *in vid* și recristalizați utilizând DCM/hexani pentru a da compusul din titlu (226 mg, randament 76%). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Exemplul 488**4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapa 1: Preparare de 4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de tert-butil. La o soluție de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilat de tert-butil (175 mg, 0,869 mmol) în DMF (2,2 mL) s-a adăugat hidruură de sodiu (60% g/g, 41,7 mg, 1,04 mmol). Reacția a fost agitată timp de 10 min la temperatura ambiantă. S-a adăugat 2,3-difluoropiridină (100 mg, 0,869 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la 60°C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu DCM și spălată cu NaHCO_{3(apos)} saturat, apă, și saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (randament cantitativ acceptat, 258 mg) de puritate suficientă pentru etapa 2. MS (apci) m/z = 197,2 (M-Boc).

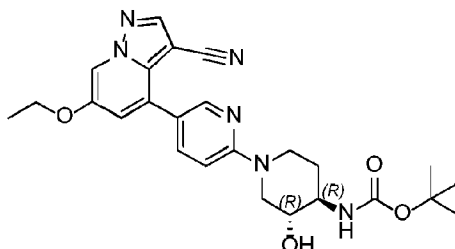
Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridină. O soluție de 4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de tert-butil (acceptat 258mg, 0,869 mmol) în 4,3 mL DCM a fost tratată cu TFA (4,3 mL, 55,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost resuspendat în MeOH și tratat cu HCl 4 N în dioxani (4 mL). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 15 min. Reacția a fost concentrată *in vid* pentru a furniza compusul din titlu ca sare diclorhidrat, care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z = 197,1 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**; 40 mg, 0,123 mmol) și diclorhidrat de 3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (66 mg, 0,245 mmol) în DMA (0,817 mL) s-a adăugat TEA (103 μL, 0,735mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 95°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă și saramură. Extractele organice au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu Na₂CO_{3(apos)} saturat și extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (17 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Exemplul 498**3-cloro-6-metoxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridină**

Într-un vas de presiune, un amestec de 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (**Exemplul 417, Etapa 2**; 30 mg, 0,11 mmol), 2-(piperidin-4-iloxi)piridină (29 mg, 0,16 mmol) și Cs₂CO_{3(s)} (176 mg, 0,54 mmol) în DMSO (200 μL) a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost turnat în 2N NaOH_(aq) (2 mL), și extras cu 10% iPrOH în DCM (2 × 3 mL) într-o frită cu PS. Extractele organice combinate au fost concentrate *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc / hexani ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (22 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 436,1 (M+H).

Exemplul 512 de referință



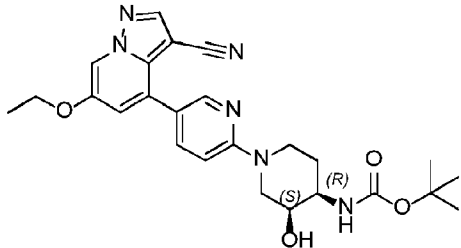
((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl

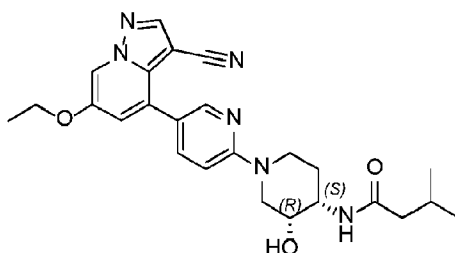
O soluție de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 177,8 mg, 0,6299 mmol) și ((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl (199 mg, 0,9201 mmol) în DMSO (1,5 mL) a fost tratată cu DIEA (55,01 μL, 3,149 mmol), și agitată timp de 2 zile la 90°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu apă, și suspensia rezultată a fost filtrată. Solidele au fost clătite cu apă (3x), apoi uscate *in vid* pentru a da compusul din titlu (255,2 mg, randament 81%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Compușii din Tabelul III au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea, izolarea și purificarea de ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl (**Exemplul 512**), înlocuind ((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamatul de tert-butyl cu piperidina comercială adecvată. Reacțiile au fost efectuate la 90-95°C, și monitorizate pentru terminare prin LCMS. Și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător.

Tabelul III

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
513 ref		((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl	479,2 (M+H)
514 ref		((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl	479,2 (M+H)
515 ref		((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de tert-butyl	479,2 (M+H)

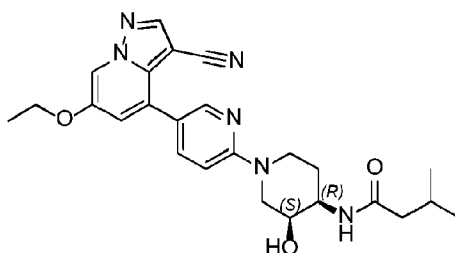
# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			

Exemplul 520 de referință

5 **N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-4-il)-3-metilbutanamidă**

Etapa 1: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-4-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-4-il)carbamate de tert-butil (**Exemplul 514**; 293,5 mg, 0,6133 mmol) în dioxan (2,0 mL) a fost tratată cu 12 M HCl_(apoc) (100,7 μL, 1,227 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, apoi concentrat *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (276 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-4-il)-3-metilbutanamidă. O soluție de diclorhidrat de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-4-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (112 mg, 0,2481 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu DIEA (433,4 μL, 2,481 mmol), și apoi agitată timp de 5 min la 0°C. Soluția răcită a fost tratată în picătură cu clorură de izovaleril (60,51 μL, 0,4963 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată, și amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (115,7 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Exemplul 521 de referință

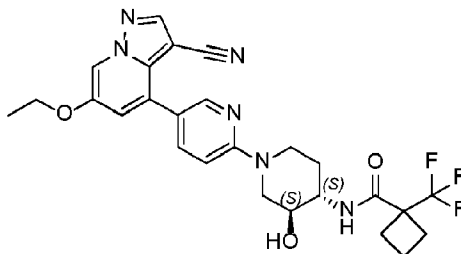
25 **N-((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-4-il)-3-metilbutanamidă**

Etapa 1: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-4-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-4-il)carbamate de tert-butil (**Exemplul 515**; 341,5 mg, 0,7136 mmol) în dioxan (2,0 mL) a fost tratată cu 12 M HCl_(apoc) (117,2 μL, 1,427 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, apoi concentrat *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (322 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de N-((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-4-il)-3-metilbutanamidă. O soluție de diclorhidrat de 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-4-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (160,4 mg, 0,3554 mmol) în

DCM (2 mL) a fost tratată cu DIEA (620,7 μ L, 3,554 mmol), și apoi agitată timp de 5 min la 0°C. Soluția răcită a fost tratată în picătură cu clorură de izovaleril (86,65 μ L, 0,7108 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată, și amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 30-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (63,4 mg, randament 39%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Exemplul 522 de referință



10 N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamidă

Etapa 1: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)carbamate de terț-butil (**Exemplul 513**; 845,1 mg, 1,766 mmol) în dioxan (3,0 mL) a fost tratată cu 12 M HCl_(apos) (290,0 μ L, 3,532 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă apoi concentrat *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (797 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 379,3 (M+H).

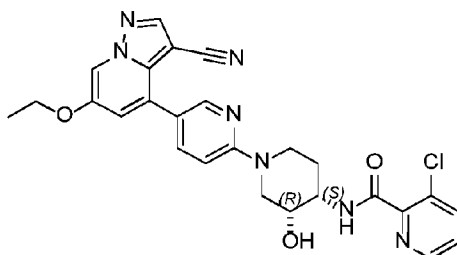
Etapa 2: Preparare de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamidă. O soluție de diclorhidrat de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (61,6 mg, 0,136 mmol) și acid 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxilic (45,9 mg, 0,273 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată secvențial cu DIEA (119 μ L, 0,682 mmol) și HATU (104 mg, 0,273 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 20-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (45,5 mg, randament 63%). MS (apci) m/z = 529,25 (M+H).

Compușii din Tabelul **JJJ** au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă în Etapa 2 în sinteza de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamidă (**Exemplul 522**), înlocuind acidul 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxilic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați după o purificare cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat. Unde s-a notat (*) o prelucrare apoasă, constând din diluția amestecului de reacție cu DCM și spălare cu apă, a precedat purificarea cromatografică.

Tabelul **JJJ**

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
523*		3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamidă	518,15 (M+H)

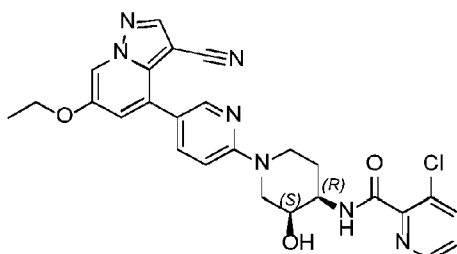
Exemplul 528



3-cloro-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi) piperidin-4-il) picolinamidă

O soluție de diclorhidrat de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxi) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 520**, Etapa 1; 164 mg, 0,3634 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată secvențial cu DIEA (634,6 μ L, 3,634 mmol), acid 3-cloropicolinic (229,0 mg, 1,453 mmol) și HATU (276,3 mg, 0,7267 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la temperatura ambiantă, și spălat cu apă. Extractele organice au fost purificate direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 30-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (241,1 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

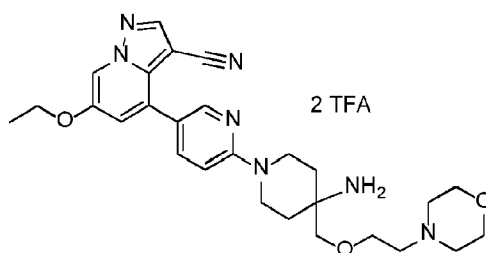
Exemplul 529



3-chloro-N-((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi) piperidin-4-il) picolinamidă

O soluție de diclorhidrat de 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxi) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 521**, Etapa 1; 161,6 mg, 0,3580 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată secvențial cu DIEA (625,3 μ L, 3,580 mmol), acid 3-cloropicolinic (225,6 mg, 1,432 mmol) și HATU (272,3 mg, 0,7161 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la temperatura ambiantă, și spălat cu apă. Extractele organice au fost purificate direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 30-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a furniza curat compusul din titlu (241,1 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

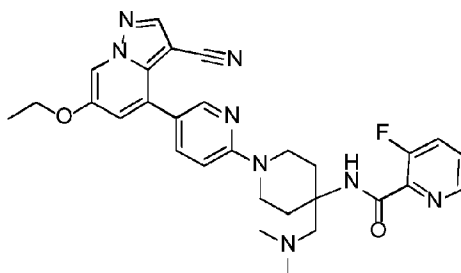
Exemplul 561 de referință



Bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(4-amino-4-((2-morfolino)etoxi)metil) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P56**, 40 mg, 0,10 mmol) în DMF (2 mL) a fost tratată secvențial cu NaH (60 wt.% în ulei mineral; 41 mg, 1,0 mmol) și 4-(2-cloroetil)morfolină (76 mg, 0,51 mmol). După agitare timp de 4 ore la 50°C, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă, și stins cu apă (2 mL). Amestecul stins a fost concentrat la sec *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA) pentru a da compusul din titlu (40 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

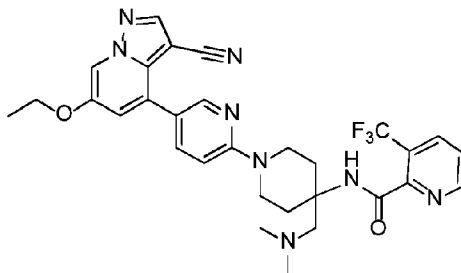
Exemplul 570



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino) metil)piperidin-4-il)-3-fluoropicolinamidă

O soluție de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P72**, 50 mg, 0,119 mmol) în DMSO (795 μ L) a fost tratată secvențial cu acid 3-fluoropicolinic (0,0252 g, 0,179 mmol), DIEA (93,4 μ L, 0,536 mmol) și HATU (90,6 mg, 0,238 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, și apoi partiționat între EtOAc și apă. Extractele organice au fost spălate cu saramură, uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% apă: ACN cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM, și extrasă secvențial cu $\text{NaHCO}_{3(\text{apos})}$ saturat și saramură. Extractele organice au fost uscate pe $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (40,1 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 543,3 (M+H).

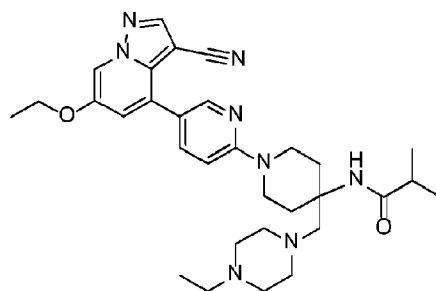
Exemplul 571



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino) metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamidă

Compusul din titlu (24 mg, randament 34%) a fost preparat, prelucrat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-fluoropicolinamidă (**Exemplul 570**), înlocuind acidul 3-fluoropicolinic cu acid 3-(trifluorometil)picolinic. MS (apci) m/z = 593,3 (M+H).

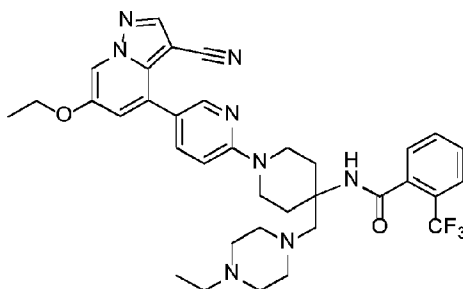
Exemplul 595 de referință



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)izobutiramidă

O soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P98**; 9,5 mg, 0,0169 mmol), acid izobutiric (1,86 mg, 0,0211 mmol) și DIEA (14,8 μ L, 0,0846 mmol) în DMF (169 μ L) a fost tratată cu HATU (8,04 mg, 0,0211 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 min la temperatura ambiantă, și apoi purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-10% [MeOH cu 1% NH_4OH] în EtOAc ca eluent de gradient). Reziduul purificat a fost triturat cu MTBE apoi concentrat *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (9 mg, randament 95%). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

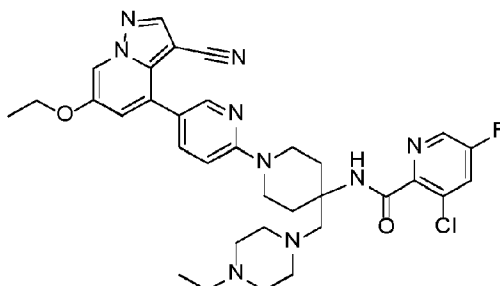
Exemplul 596



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamidă

Compusul din titlu poate fi preparat într-o manieră similară cum s-a descris pentru N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)izobutiramidă (**Exemplul 595**), înlocuind acidul izobutiric cu acid 2-(trifluorometil)benzoic.

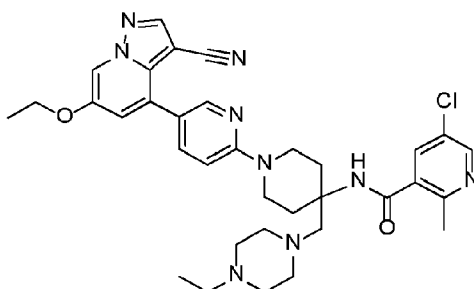
Exemplul 597



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă

O soluție de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P74**, 23,5 mg, 0,0481 mmol) în DMSO (481 μ L) a fost tratată cu DIEA (42,0 μ L, 0,240 mmol), acid 3-cloro-5-fluoropicolinic (16,9 mg, 0,0962 mmol) și HATU (36,6 mg, 0,0962 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, și apoi purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-10% [MeOH cu 1% NH_4OH] în DCM ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (20,6 mg, randament 66%). MS (apci) m/z = 646,3 (M+H).

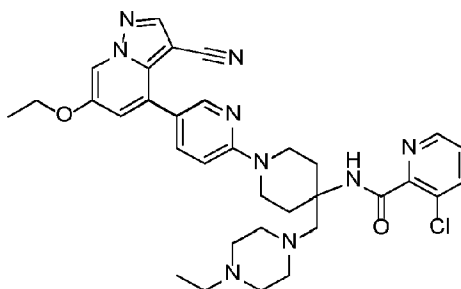
Exemplul 598



5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2-metilnicotinamidă

Compusul din titlu (17,2 mg, randament 56%) a fost preparat, prelucrat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă (**Exemplul 597**), înlocuind acidul 3-cloro-5-fluoropicolinic (2 echivalenți) cu acid 5-cloro-2-metil-3-piridincarboxilic (1 echivalent). MS (apci) m/z = 642,4 (M+H).

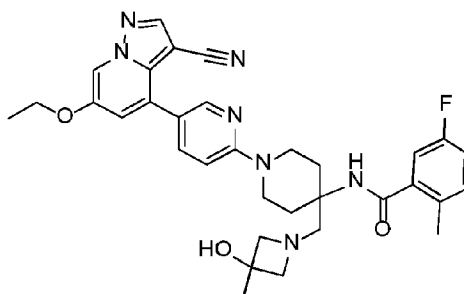
Exemplul 599



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)picolinamidă

O soluție de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P98**; 31,9 mg, 0,0568 mmol) în DMF (169 μ L) a fost tratată cu DIEA (9,2 μ L, 0,0568 mmol), acid 3-cloropicolinic (26,9 mg, 0,170 mmol) și HATU (43,2 mg, 0,114 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă, și apoi purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 10-25% [MeOH cu 1% NH_4OH] în DCM ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (23,4 mg, randament). MS (apci) m/z = 628,3 (M+H).

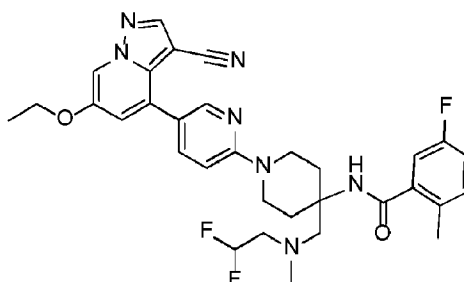
Exemplul 615 de referință



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

O soluție de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Intermediar P70**, 44,3 mg, 0,0841 mmol), clorhidrat de 3-hidroxi-3-metilazetidină (31,2 mg, 0,252 mmol) și DIEA (44,1 μ L, 0,252 mmol) în DCM (421 μ L) a fost agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat cu $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (26,7 mg, 0,126 mmol), și agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-10% [9:1 DCM:MeOH cu 1% NH_4OH] în DCM ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (42,2 mg, randament 84%). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

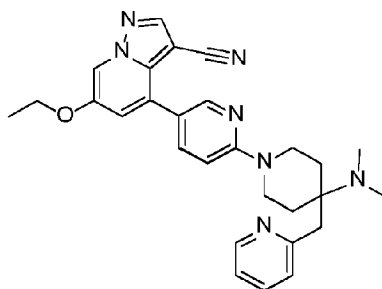
Exemplul 616



N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Compusul din titlu (17,5 mg, randament 35%) a fost preparat, prelucrat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Exemplul 615**), înlocuind clorhidratul de 3-hidroxi-3-metilazetidină cu clorhidrat de 2,2-difluoro-N-metiletanamină. MS (apci) m/z = 606,3 (M+H).

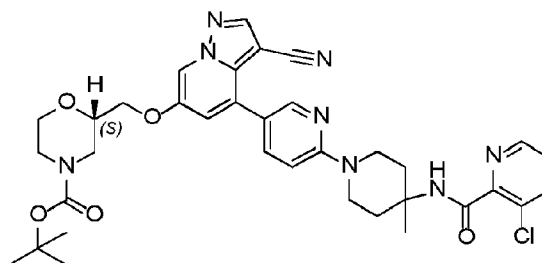
Exemplul 625



4-(6-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de N,N-dimetil-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amină (**Intermediar R29**; 71 mg, 0,16 mmol), 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6**, 30 mg, 0,11 mmol) și $K_2CO_{3(s)}$ (73 mg, 0,53 mmol) în DMSO (1063 μ L) a fost agitată timp de 1 oră la 100°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost suspendată în MeOH (5 mL), eluată printr-o rășină bazică (Stratosfere PI- HCO_3) pentru a oferi curat compusul din titlu (15 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 482,3 (M+H).

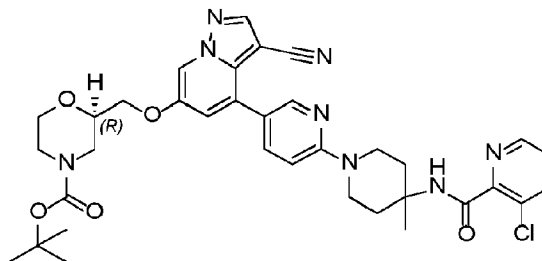
Exemplul 674



(S)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil

O soluție de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**, 100 mg, 0,205 mmol) și $Cs_2CO_{3(s)}$ (134 mg, 0,410 mmol) în DMF (1366 μ L) a fost tratată cu (S)-2-(bromometil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (57,4 mg 0,205 mmol) și a fost agitată peste noapte la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL), și extras cu EtOAc (4 $\times$ 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate secvențial cu apă (3 $\times$ 10 mL) și saramură (10 mL). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost purificat de două ori prin cromatografie pe siliciu (mai întâi utilizând 0-100% [10% MeOH cu 1% NH_4OH în DCM]/DCM, și din nou utilizând un gradient etapizat de 0-100% EtOAc/hexani urmat de 0-10% EtOAc/MeOH ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu (130 mg, randament 84%). MS (apci) m/z = 687,2(M+H).

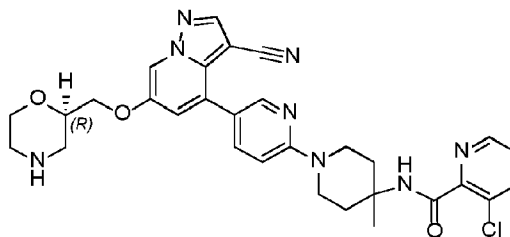
Exemplul 675



(R)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil

Compusul din titlu (110 mg, randament 78%) a fost preparat, prelucrat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru (S)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil (**Exemplul 674**), înlocuind (S)-2-(bromometil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil cu (R)-2-(bromometil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil. MS (apci) m/z = 687,2(M+H).

Exemplul 676



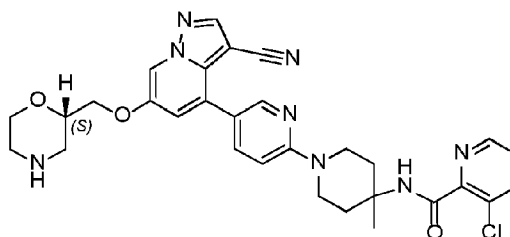
(R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)metilpiperidin-4-il)picolinamidă **piridin-2-il)-4-**

5 O soluție de (R)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Exemplul 675**; 110 mg, 0,160 mmol) în DCM (10,2 μ L) și TFA (12,2 μ L, 0,160 mmol) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost dizolvat în MeOH (3 mL). O porțiune a soluției metanolice (2 mL) a fost concentrată *in vid* pentru a da sarea cu TFA a compusului din

10 titlu, bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (63 mg, randament 48%; MS (apci) m/z = 587,2 (M+H)). Porțiunea rămasă a soluției metanolice (1 mL) a fost purificată prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,2% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând compusul dorit au fost combinate, apoi secvențial, concentrate *in vid*, dizolvate în MeOH (5 mL), și

15 eluate printr-o rășină bazică (Stratofere MP-HCO₃) pentru a oferi curat compusul din titlu (9,3 mg, randament 10%). MS (apci) m/z = 587,2 (M+H).

Exemplul 677

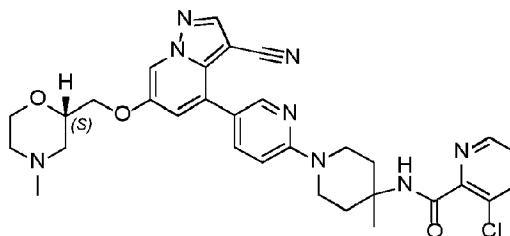


(S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)metilpiperidin-4-il)picolinamidă **piridin-2-il)-4-**

20 Compusul din titlu (8,2 mg, randament 7%), împreună cu sarea cu TFA a compusului din titlu bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il) picolinamidă (78 mg, randament 51%) au fost preparate, separate și

25 purificate utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Exemplul 676**), înlocuind (R)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil (**Exemplul 675**; cu (S)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Exemplul 674**). MS (apci) m/z = 587,2 (M+H).

Exemplul 678



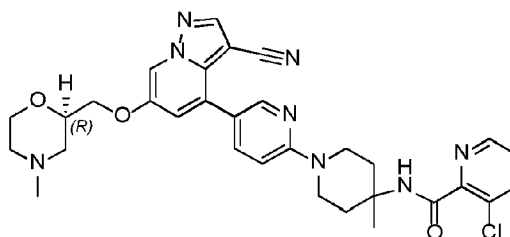
(S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

35 O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il) picolinamidă (**Exemplul 677**, sare cu TFA; 78 mg, 0,0957 mmol) în DCM (957 μ L) a fost tratată cu formaldehidă (35 g.% în apă cu 5-15% stabilizator MeOH; 38 μ L, 0,478), și NaBH(AcO)₃ (203 mg, 0,957 mmol), și agitată timp de 1 oră la

40 temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,2% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând compusul dorit

au fost combinate, apoi secvențial, concentrate *in vid*, dizolvate în MeOH (5 mL), și eluate printr-o rășină bazică (Stratosfere MP-HCO₃) pentru a oferi curat compusul din titlu (31 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

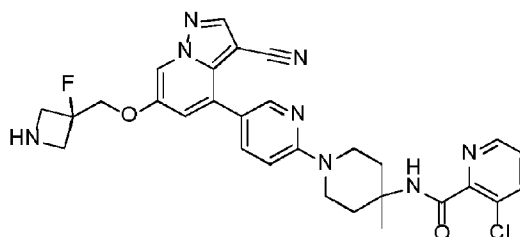
Exemplul 679



(R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

Compusul din titlu (21 mg, randament 45%) a fost preparat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Exemplul 678**), înlocuind bis(2,2,2-trifluoroacetatul) de (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Exemplul 677**) cu bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Exemplul 676**). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

Exemplul 680



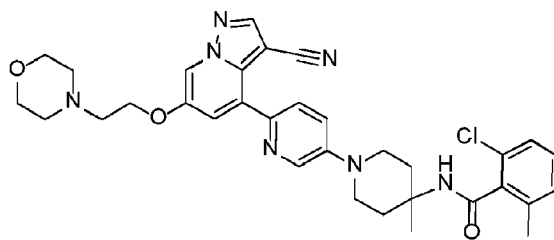
3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

Etape 1: Preparare de 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil. Un amestec de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă (**Intermediar P75**, 200 mg, 0,410 mmol), 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (220 mg, 0,820 mmol) și Cs₂CO_{3(s)} (160 mg, 0,492 mmol) în DMA (4099 μL) a fost agitată peste noapte la 60°C. Ulterior, s-a introdus Cs₂CO_{3(s)} suplimentar (160 mg, 0,492 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte din nou la 60°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost partiționat între 4:1 DCM:IPA și apă printr-o clătire cu o frită cu PS cu 4:1 DCM:IPA (3x). Extractele organice combinate au fost concentrate *in vid*, și purificate prin cromatografie pe siliciu (utilizând un gradient etapizat de 0-100% EtOAc/hexani ca eluent de gradient) pentru a da compusul din titlu contaminat cu DMA (277 mg, randament cantitativ acceptat). MS (apci) m/z = 675,3 (M+H).

Etape 2: Preparare de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă.

O soluție de 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (277 mg, 0,410 mmol) în DMA (~0,5 mL; o soluție purtată prin coloană) a fost tratată cu TFA (1106 μL, 14,4 mmol) și agitată timp de 60 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și saramură, apoi neutralizat la pH 7 cu 2 N NaOH_(apos). Amestecul bifazic rezultat a fost trecut printr-o frită cu PS, și organicele au fost concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-15% MeOH în EtOAc cu 0,2% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (79 mg, randament 34%, în 2 etape). MS (apci) m/z = 575,2 (M+H).

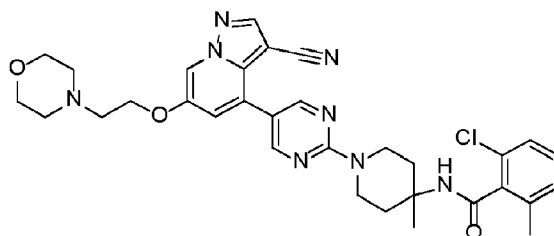
Exemplul 681



2-cloro-N-(1-(6-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de diclorhidrat de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P124**; 4,8 mg, 0,010 mmol) în DCM (0,2 mL) a fost tratată secvențial cu acid 2-cloro-6-metilbenzoic (3,5 mg, 0,021 mmol), DIEA (27 μL, 0,16 mmol), HATU (7,9 mg, 0,021 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 ore la temperatura ambiantă, diluând înainte cu apă (10 mL) și extragând cu DCM (2 × 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO_{4(s)} anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,2% TFA ca eluent de gradient) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (1 mL), și eluată printr-o rășină bazică (Stratosfere SPE MP-HCO₃) pentru a oferi curat compusul din titlu (3,5 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 614,2 (M+H).

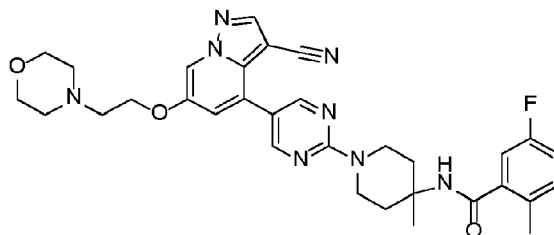
Exemplul 682



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P131**; 22,7 mg, 0,0329 mmol) în DCM (579 μL) a fost tratată cu acid 2-cloro-6-metilbenzoic (25,1 mg, 0,147 mmol), DIEA (15 μL, 0,087 mmol) și HATU (13 mg, 0,035 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la temperatura ambiantă, a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani urmată de 0-10% MeOH în DCM). Impuritățile persistente au necesitat o a doua cromatografie pe siliciu (0-10% MeOH în DCM cu 0-0,1% NH₄OH) pentru a oferi curat compusul din titlu (2,8 mg, randament 9%). MS (apci) m/z = 615,2 (M+H).

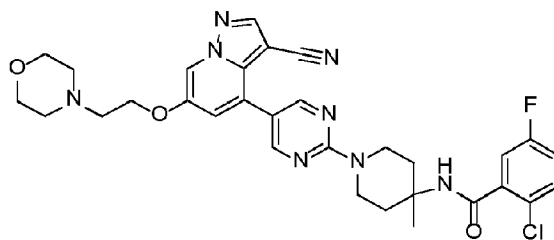
Exemplul 683



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

Compusul din titlu (12,34 mg, randament 42%) a fost preparat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Exemplul 682**), înlocuind acidul 2-cloro-6-metilbenzoic cu acid 5-fluoro-2-metilbenzoic. MS (apci) m/z = 599,3 (M+H).

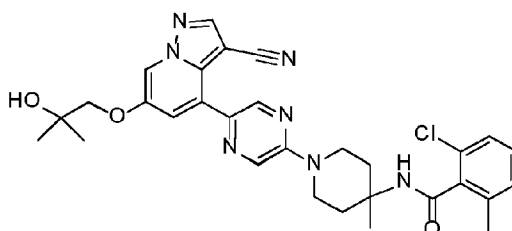
Exemplul 684



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă

Compusul din titlu (14 mg, randament 46%) a fost preparat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă (**Exemplul 682**), cu excepția faptului că, acidul 2-cloro-6-metilbenzoic a fost înlocuit cu acid 2-cloro-5-fluorobenzoic și reacția a fost lăsată să se agite peste noapte la temperatura ambiantă înainte ca prelucrarea și purificarea să necesite numai o singură separare cromatografică pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc în hex apoi 0-10% MeOH în EtOAc ca eluent de gradient). MS (apci) $m/z = 619,2$ (M+H).

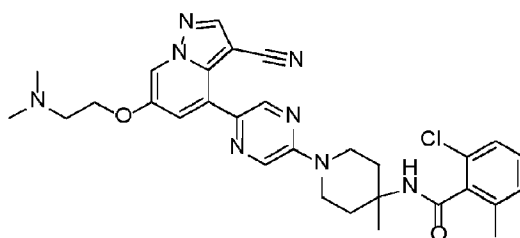
Exemplul 685



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

Într-un vas etanșat, o soluție de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P41**, 18 mg, 0,058 mmol) în dioxan (0,5 mL) a fost tratată secvențial cu apă (0,15 mL), Cs_2CO_3 (57 mg, 0,17 mmol), și 2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar P125**; 38 mg, 0,058 mmol). Amestecul rezultat a fost stropit cu $\text{N}_2(\text{g})$ timp de 5 min apoi tratat cu X-phos (11 mg, 0,023 mmol) și $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,3 mg, 0,0058 mmol). După stropirea cu $\text{N}_2(\text{g})$ timp de 5 min, vasul a fost etanșat, și amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost diluată cu apă (10 mL) și extrasă cu DCM (2×10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (1 mL), și eluată printr-o rășină bazică (Stratosfere SPE MP-HCO3) pentru a oferi curat compusul din titlu (3,6 mg, randament 11%). MS (apci) $m/z = 574,2$ (M+H); 596,2 (M+Na).

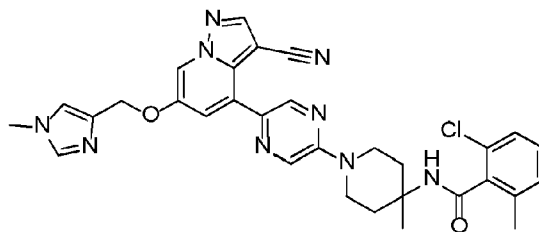
Exemplul 686



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamidă (**Intermediar P152**; 80 mg, 0,103 mmol) în DCM (66 μL) a fost tratată cu formaldehidă (37% apoasă, 19,3 μL , 0,517 mmol) și $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (110 mg, 0,517 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost partiționat între 4:1 DCM:iPrOH și NaHCO_3 (apoi) saturat, și eluat printr-o frită cu PS. Organicele filtrate au fost concentrate *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (12,6 mg, randament 21%). MS (apci) $m/z = 573,3$ (M+H).

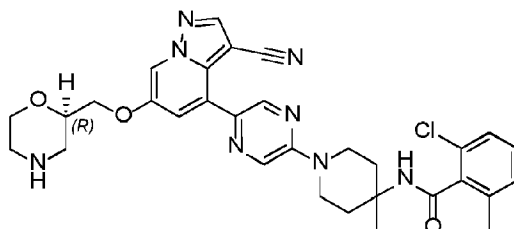
Exemplul 687



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

Într-un tub de presiune, un amestec de 6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P145**; 54 mg, 0,142 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Intermediar R48**; 54,0 mg, 0,142 mmol), 2 M K_3PO_4 (apos) (214 μ L, 0,427 mmol), X-phos (13,6 mg, 0,0285 mmol) și $Pd_2(dba)_3$ (6,52 mg, 0,00712 mmol) în dioxan (1,0 mL) a fost stropit cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min, și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, și extras secvențial cu apă (3x) și saramură (1x). Extractele organice au fost purificate direct prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc/hexani), și apoi prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA) pentru a furniza curat compusul din titlu (12,5 mg, randament 14,7%). MS (apci) m/z = 596,2 (M+H).

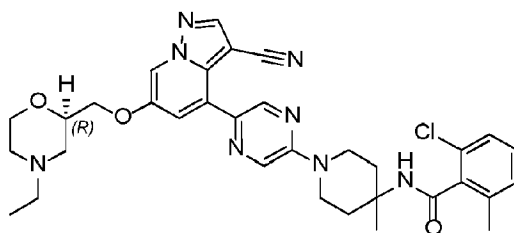
Exemplul 688



(R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de (R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P148**; 40,3 mg, 0,0575 mmol) în DCM (1 mL) și TFA (500 μ L, 6,53 mmol) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost apoi concentrată și purificată prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% [10% MeOH în DCM CU 1% NH_4OH]/DCM ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (21,3 mg, randament 10%). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

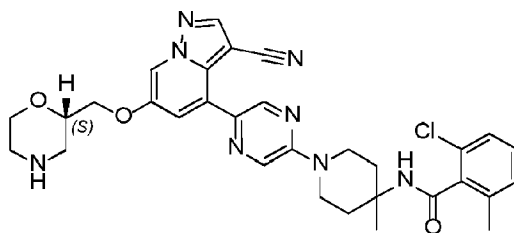
Exemplul 689



(R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-etilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de (R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Exemplul 688**; 12 mg, 0,02 mmol) în DCM (100 μ L) a fost tratată cu acetaldehidă (1 μ L, 0,02 mmol) și $NaBH(AcO)_3$ (4 mg, 0,02 mmol), și agitată timp de 20 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid, și reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca eluent de gradient) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost partiționată între 4:1 DCM:iPrOH și $NaHCO_3$ (apos) saturat. Extractele organice au fost separate, uscate pe Na_2SO_4 (s) anhidru, filtrate și concentrate în vid pentru a oferi curat compusul din titlu (2,25 mg, randament 18%). MS (apci) m/z = 629,2 (M+H).

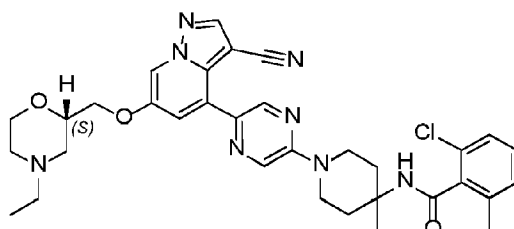
Exemplul 690



(S)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

Compusul din titlu (26,2 mg, randament cantitativ) a fost preparat și purificat utilizând o procedură similară cu cea descrisă pentru (R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Exemplul 688**), înlocuind (R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi) metil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil (**Intermediar P148**; 0,0575 mmol) cu (S)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P150**; 0,164 mmol) și utilizând 1 mL TFA. MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

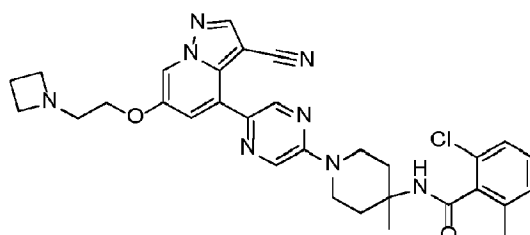
Exemplul 691



(S)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-ethylmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de (S)-2-chloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Exemplul 690**; 19,5 mg, 0,0324 mmol) în DCM (200 μ L) a fost tratată cu acetaldehidă (1,88 μ L, 0,0649 mmol) și NaBH(AcO)₃ (13,8 mg, 0,0649 mmol), și agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost partiționat între 4:1 DCM:iPrOH și NaHCO₃(após) saturat, și eluat printr-o frită cu PS. Filtratele organice combinate au fost concentrate *in vid* pentru a oferi curat compusul din titlu (9,4 mg, randament 46%). MS (apci) m/z = 629,3 (M+H).

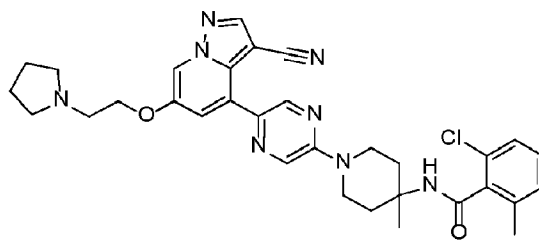
Exemplul 692



N-(1-(5-(6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamidă

Într-un tub de presiune, un amestec de 6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P126**; 26,4 mg, 0,0822 mmol), 2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il) piperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar R49**; 53 mg, 0,0822 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2,85 mg, 0,00247 mmol) și 2 M Na₂CO₃(após) (247 μ L, 0,493 mmol) în dioxan (2 mL) a fost stropit cu Ar_(g). Vasul a fost etanșat, și amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu 4:1 DCM:iPrOH (5 $\times$ 10 mL). Extractele organice combinate au fost concentrate *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-10% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (17 mg, randament 35%). MS (apci), m/z = 585,3 (M+H).

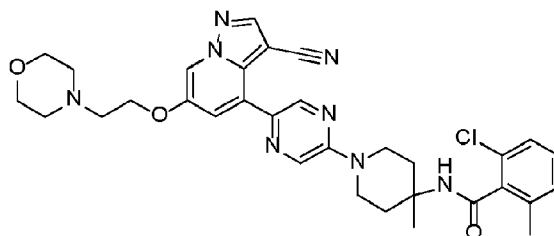
Exemplul 693



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-6-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă **pirazin-2-il)-4-**

Într-un tub de presiune, un amestec de 6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P143**; 68 mg, 0,178 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-(cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Intermediar R48**; 67,5 mg, 0,178 mmol), 2 M K₃PO_{4(a)} (267 µL, 0,534 mmol), X-phos (17,0 mg, 0,0356 mmol) și Pd₂(dba)₃ (8,14 mg, 0,00889 mmol) în dioxan (889 µL) a fost stropit cu Ar_(g) timp de 3 min, și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și extras cu DCM (4x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (1x), uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-20% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (2,04 mg, randament 2%). MS (apci), m/z = 599,2 (M+H).

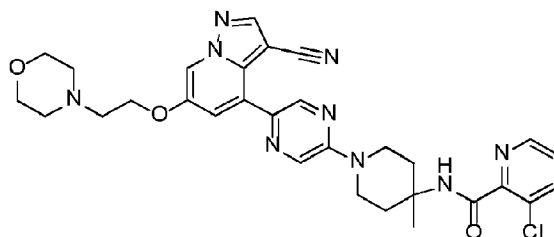
Exemplul 694



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo [1,5 -a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P129**; 20 mg, 0,0290 mmol), HATU (13,2 mg, 0,0348 mmol) și acid 2-cloro-6-metilbenzoic (5,43 mg, 0,0319 mmol) în DCM (579 µL) a fost tratată cu DIEA (15,2 µL, 0,0869 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, înainte de a introduce suplimentar HATU (3,4 mg, 0,015 mmol) și DIEA (5 µL, 0,029 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 60 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-10% MeOH în EtOAc cu 0,2% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (2,87 mg, randament 16%). MS (apci) m/z = 615,4 (M+H).

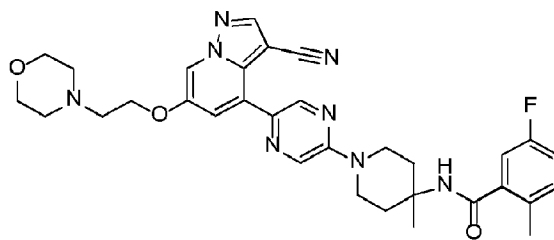
Exemplul 695



3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P129**; 20 mg, 0,0290 mmol), HATU (13 mg, 0,035 mmol) și acid 3-cloropicolinic (5,0 mg, 0,032 mmol) în DCM (579 µL) a fost tratată cu DIEA (15 µL, 0,087 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-10% MeOH în EtOAc cu 0,2% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (4 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 602,3 (M+H).

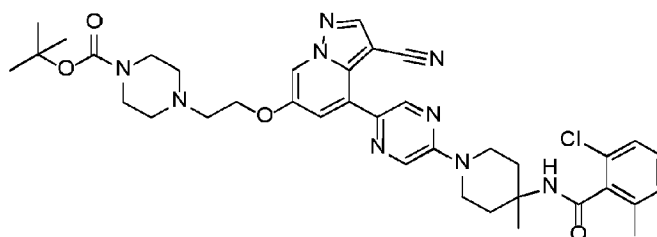
Exemplul 696



N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P129**; 20 mg, 0,0290 mmol), HATU (13 mg, 0,035 mmol) și acid 5-fluoro-2-metilbenzoic (4,9 mg, 0,032 mmol) în DCM (579 μ L) a fost tratat cu DIEA (15 μ L, 0,087 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-10% MeOH în EtOAc cu 0,2% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (4 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 599,3 (M+H).

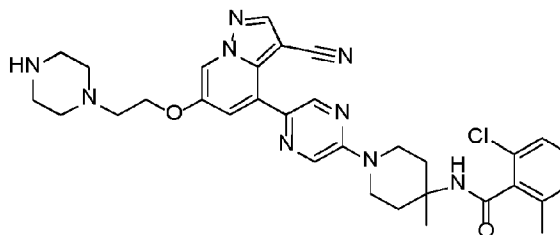
Exemplul 697



4-(2-((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de tert-butil

Într-un tub de presiune, un amestec de 4-(2-((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de tert-butil (**Intermediar P141**; 50 mg, 0,10 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Intermediar R48**; 38 mg, 0,10 mmol), 2 M K_3PO_4 (151 μ L, 0,30 mmol), X-phos (9,6 mg, 0,02 mmol) și $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,6 mg, 0,0050 mmol) în dioxan (503 μ L) a fost stropit cu $\text{Ar}_{(g)}$ timp de 3 min, și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și extras cu DCM (4x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (1x), uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat de două ori prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc în hexani apoi cu 0-20% MeOH în DCM ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (2,04 mg, randament 2%). MS (apci), m/z = 714,3 (M+H).

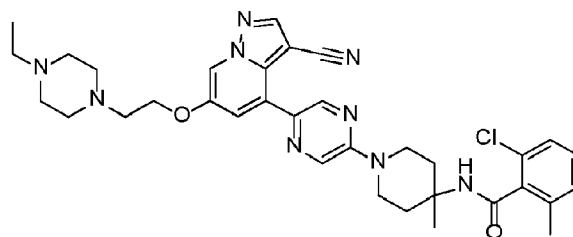
Exemplul 698



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de 4-(2-((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilat de tert-butil (**Exemplul 697**; 26 mg, 0,036 mmol) în DCM (1 mL) și TFA (1 mL, 13 mmol) a fost agitată timp de 45 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost tratat cu NaHCO_3 saturat (20 mL), extras cu 4:1 DCM:iPrOH (3x) și eluat printr-o frită cu PS. Organicele au fost concentrate *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% DCM în hexani apoi 0-10% MeOH în DCM cu 0,1% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (7 mg, randament 31%). MS (apci) m/z = 614,2 (M+H).

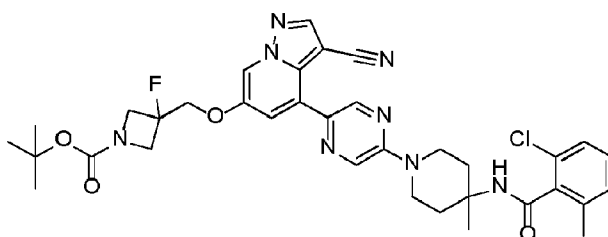
Exemplul 699



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Exemplul 698**; 6 mg, 0,01mmol) în DCM (488 μ L) a fost tratată cu acetaldehidă (2,74 μ L, 0,0488 mmol) și NaBH(AcO)₃ (20,7 mg, 0,10 mmol), apoi agitată timp de 2 zile la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-20% MeOH în DCM cu 0,1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (1,33 mg, randament 20%). MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

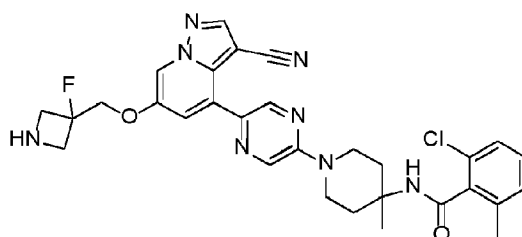
Exemplul 700



3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil

Într-un tub de presiune, un amestec de 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P144**; 125 mg, 0,264 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă (**Intermediar R48**; 50 mg, 0,132 mmol), 2 M K₃PO₄(apos) (198 μ L, 0,395 mmol), X-phos (12,6 mg, 0,0264 mmol) și Pd₂(dba)₃ (6,04 mg, 0,00659 mmol) în dioxan (659 μ L) a fost stropit cu Ar(g) timp de 10 min, și apoi vasul a fost etanșat. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C. După răcirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, și extras cu apă (3x) și saramură (1x). Extractele organice au fost concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% EtOAc în hexani ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (28,2 mg, randament 31%). MS (apci), m/z = 689,3 (M+H).

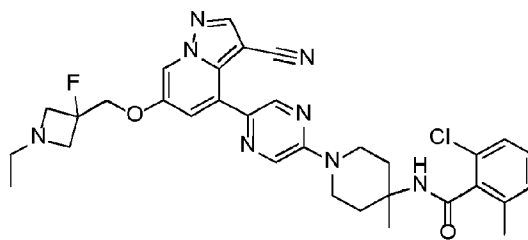
Exemplul 701



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (**Exemplul 700**; 27 mg, 0,039 mmol) în DCM (1 mL) și TFA (0,2 mL, 2,6 mmol) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% DCM/10% MeOH/1% NH₄OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (19 mg, randament 82%). MS (apci) m/z = 589,2 (M+H).

Exemplul 702

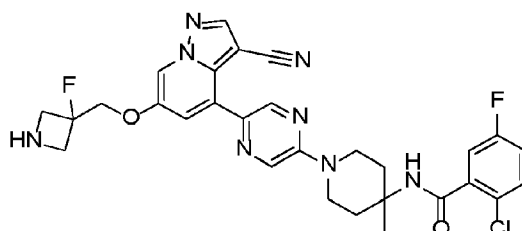


2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-etil-3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

(Exemplul 701; 16 mg, 0,0270 mmol) în DCM (0,15 mL) a fost tratată cu acetaldehidă (7,6 μ L, 0,136 mmol) și $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (29 mg, 0,136 mmol), apoi agitată timp de 15 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (5-95% acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a oferi curat compusul din titlu (10 mg, randament 60%). MS (apci) m/z = 617,2 (M+H).

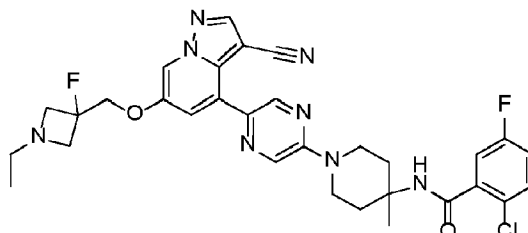
Exemplul 703



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă

O soluție de 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-5-fluorobenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (Intermediar P154; 3 mg, 0,0043 mmol) în DCM (0,25 mL) și TFA (0,05 mL, 0,65 mmol) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, tratat cu NaHCO_3 (apos) saturat, și amestecul bifazic a fost extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (1,79 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 593,2 (M+H).

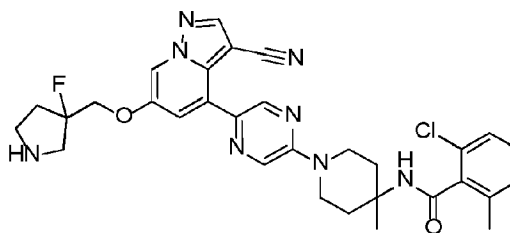
Exemplul 704



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-etil-3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă

O soluție de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă (Exemplul 703; 16 mg, 0,0270 mmol) în DCM (1,72 mL) a fost tratată cu acetaldehidă (7,57 μ L, 0,135 mmol) și $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (57,2 mg, 0,270 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-20% MeOH în DCM cu 0,1% NH_4OH ca eluent de gradient) pentru a oferi curat compusul din titlu (2 mg, randament 12%). MS (apci) m/z = 521,2 (M+H).

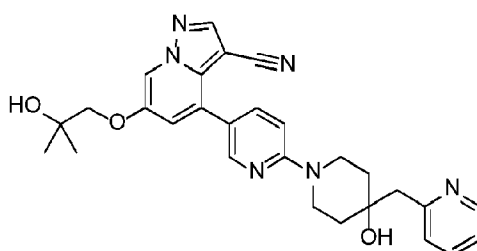
Exemplul 705



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoropirolidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

O soluție de 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoropirolidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P149**; 15 mg, 0,019 mmol) în DCM (1 mL) și TFA (1 mL, 13 mmol) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*, și reziduul a fost purificat direct prin cromatografie pe siliciu (utilizând 0-100% DCM în hexani apoi 0-10% MeOH în DCM cu 0,1% NH₄OH ca eluent de gradient pentru a oferi curat compusul din titlu (7 mg, randament 60%). MS (apci) m/z = 603,2 (M+H).

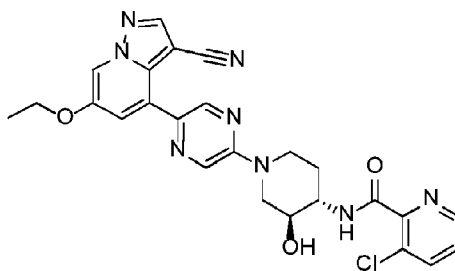
Exemplul 706



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-carbonitril

La o suspensie de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42**, 90 mg, 0,276 mmol) în DMSO (2 mL) s-a adăugat DIEA (193 μL, 1,10 mmol), urmată de adăugarea de clorhidrat de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (69 mg, 0,303 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 60 ore, apoi purificat direct prin cromatografie C18 cu fază inversă (utilizând 5-95% acetonitril în apă cu 0,1% TFA ca eluent de gradient). Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate, concentrate parțial *in vid* pentru a îndepărta ACN, apoi partiționate între NaHCO₃(apos) saturat și DCM. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM suplimentar (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO₄(s) anhidru, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost sonicat în Et₂O (2 mL) și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu (48 mg, randament 35%). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

Exemplul 707



3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamidă

Etapele 1: Preparare de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de terț-butil. La un amestec de 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P110**, 296 mg, 0,782 mmol) și ((3S,4S)-1-(5-cloropirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamate de terț-butil (**Intermediar R53**, 181 mg, 0,55 mmol) în dioxan (2,7 mL) s-au adăugat XPhos (52 mg, 0,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,028 mmol), și K₃PO₄ (2 M aq., 0,82 mL). Reacția a fost stropită cu argon timp de un minut înainte să fie încălzită până la 85°C și să fie agitată peste noapte. După răcirea la RT, reacția a fost diluată cu apă (15 mL) și extrasă cu DCM (3 × 15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (15 mL), uscate pe Na₂SO₄(s) anhidru, filtrate, și concentrate *in*

vid. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-15% MeOH/DCM) pentru a da compusul din titlu (147 mg, randament 56%). MS (apci) $m/z = 480,2$ (M+H).

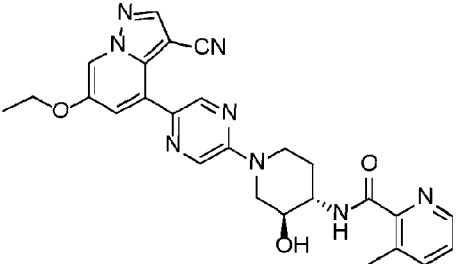
Etapă 2: Preparare de 4-(5-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamit de *tert*-butil (147 mg, 0,31 mmol) în DCM (3 mL) și TFA (2 mL) a fost agitată timp de 30 minute la RT. Soluția a fost concentrată *in vid*, apoi diluată cu NaHCO₃ saturat (10 mL) și extrasă cu DCM (3 × 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (58 mg, randament 50%). MS (apci) $m/z = 380,2$ (M+H).

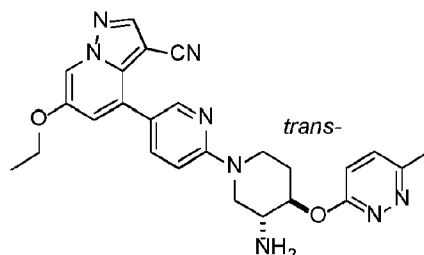
Etapă 3: Preparare de 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamidă. La o soluție de 4-(5-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (21,2 mg, 0,056 mmol) în DMSO (0,6 mL) s-au adăugat acid 3-cloropicolinic (8,8 mg, 0,056 mmol) și DIEA (0,1 mL, 0,56 mmol), urmată de adăugarea de HATU (23,4 mg, 0,061 mmol). După agitare timp de 80 minute la RT, amestecul de reacție a fost diluat cu NaHCO₃ saturat (5 mL) și extras cu DCM (3 × 5 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (5 mL), uscate pe Na₂SO_{4(s)} anhidru, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu (29 mg, randament 99%). MS (apci) $m/z = 519,1$ (M+H).

Compușii din Tabelul ZZZ au fost preparați utilizând o metodă similară cum s-a descris în Exemplul 707 Etapa 3, înlocuind acidul 3-cloropicolinic cu acidul carboxilic adecvat.

Tabelul ZZZ

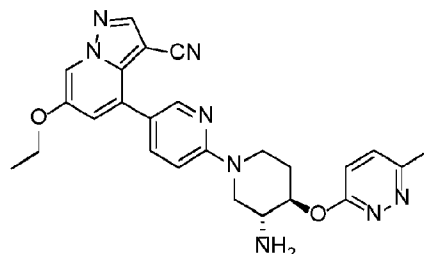
# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
709		2-cloro-N-((3 S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă	536,1 (M+H)
710		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamidă	553,1 (M+H)
711		2-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-6-fluorobenzamidă	536,1 (M+H)
712		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilpicolinamidă	499,2, 521,2 (M+H, M+Na)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
			

Exemplul 713

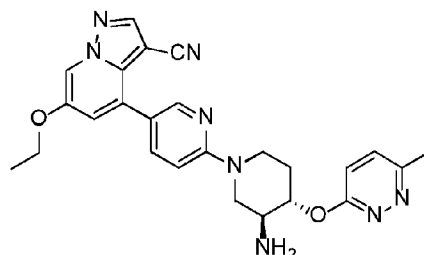
5 **4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Un amestec de ((3r,4r)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamate de terț-butil (**Intermediar P158**, 0,025 g, 0,052 mmol), 3-cloro-6-metilpiridazină (0,010 g, 0,078 mmol) și NaH (0,0042 g, 0,10 mmol) în DMF (0,26 mL) a fost încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul a fost apoi concentrat și purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă cu 1% TFA). Amestecul a fost apoi prelucrat cu DCM și NaHCO₃ sat. Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate cu Na₂SO₄ și concentrate pentru a da produsul din titlu (6,4 mg, randament 26%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Exemplul 714

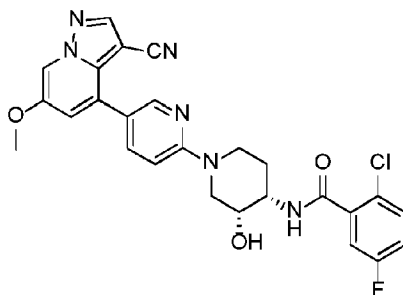
15 **4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

20 4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul (**Exemplul 713**, 65 mg, 0,138 mmol) a fost tratat cu cromatografie chirală SFC (5-70% MeOH:IPA:DEA 80:20:0,1) pentru a da două produse. Produsul dorit a fost izolat din fracțiunile vâre conțin maximul 1 și a fost desemnat arbitrar ca izomer (R,R) (6,6 mg). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

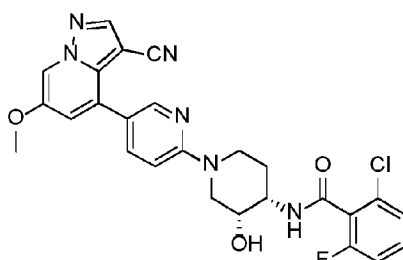
Exemplul 715

4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

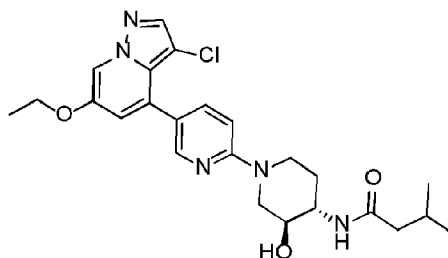
Compusul din titlu a fost preparat și purificat prin cromatografie chirală în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 714**. Produsul dorit a fost izolat din fracțiunile care conțin maximul 2 și a fost desemnat arbitrar ca izomer (S,S) (9,1 mg). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Exemplul 717**2-cloro-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă**

Un amestec de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P159**, 0,025 g, 0,0686 mmol), acid 2-cloro-5-fluorobenzoic (0,0180 g, 0,103 mmol), HATU (0,0522 g, 0,137 mmol) și bază Hunig (0,0358 ml, 0,206 mmol) în DMSO (0,686 mL) a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost prelucrat cu DCM și apă. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% ACN în apă cu 1% TFA). Frațiunile combinate care conțin produsul au fost prelucrate cu DCM și NaHCO₃ sat. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate pentru a da produsul din titlu (0,0198 g, randament 55,4%). MS (apci) m/z = 521,1 (M+H).

Exemplul 718**2-cloro-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-6-fluorobenzamidă**

Produsul din titlu a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 717**, înlocuind acidul 2-cloro-5-fluorobenzoic cu acid 2-cloro-6-fluorobenzoic. MS (apci) m/z = 521,1 (M+H).

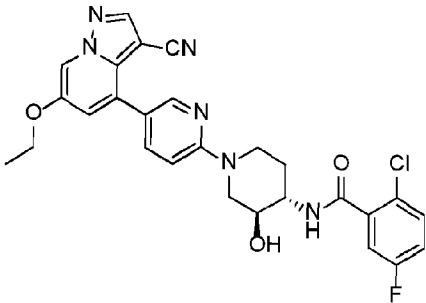
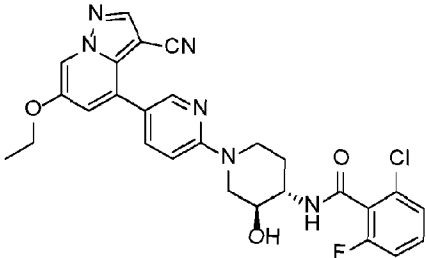
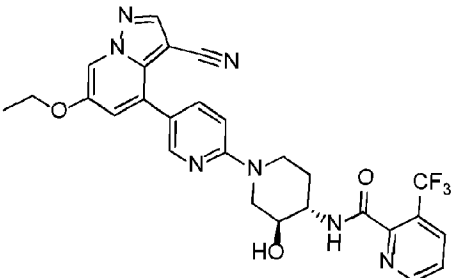
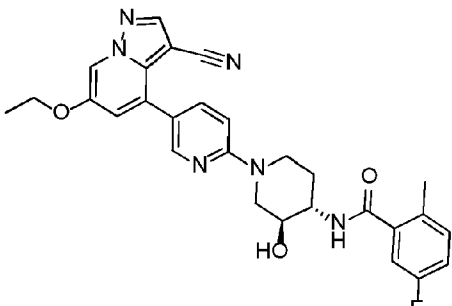
Exemplul 721 de referință**N-((3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-3-metilbutanamidă**

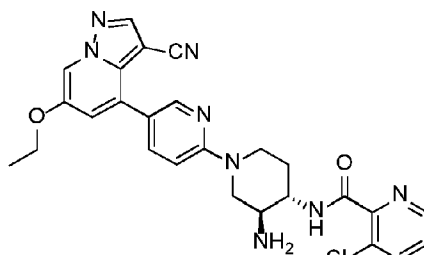
O soluție de diclorhidrat de (3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol (**Intermediar P161**; 50 mg, 0,109 mmol) în DCM (1 mL, 0,109 mmol) a fost tratată cu DIEA (0,190 mL, 1,09 mmol) și clorură de 3-metilbutanoil (19,6 mg, 0,163 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră, apoi a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (20-100%

EtOAc în hexani) pentru a da produsul din titlu ca solid alb (14,6 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

5 Compușii din Tabelul X1 au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă în Etapa 2 în sinteza de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamidă (**Exemplul 522**), înlocuind acidul 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxilic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați după o purificare cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat.

Tabelul X1

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
722		2-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă	535,2 (M+H)
723		2-chloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-6-fluorobenzamidă	535,1 (M+H)
724		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamidă	552,1 (M+H)
725		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă	515,2, 557,2 (M+H, M+Na)



N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-cloropicolinamidă

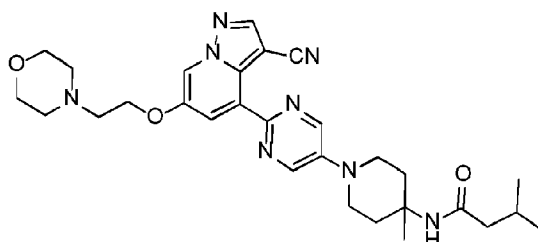
Un amestec de ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamate de terț-butil (**Intermediar P162**; 0,026 g, 0,0544 mmol), acid 3-cloropicolinic (0,00944 g, 0,0599 mmol), HATU (0,0414 g, 0,109 mmol) și bază Hunig (0,0123 ml, 0,0708 mmol) în DMSO (0,544 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost prelucrat cu DCM și apă. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Materialul concentrat a fost agitat în DCM (1 mL) și TFA (1 mL) timp de 1 oră, apoi a fost concentrat și purificat prin HPLC preparativă (5-95% acetonitril în apă cu 1% TFA). Frațiunile conținând produsul au fost combinate și partiționate între DCM și NaHCO₃ saturat. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate pentru a da produsul din titlu (0,008 g, randament 28,4%). MS (apci) m/z = 517,2 (M+H).

Compușii din Tabelul X2 au fost preparați utilizând o metodă similară cu cea descrisă în **Exemplul 729**, înlocuind acidul 3-cloropicolinic cu acidul carboxilic adecvat. Reacțiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, și duratele de reacție au fost ajustate corespunzător. Compușii din titlu au fost izolați după o purificare cromatografică utilizând un eluent de gradient adecvat.

Tabelul X2

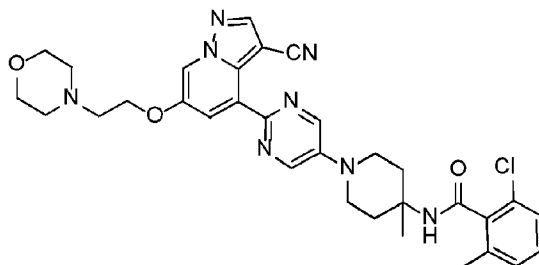
# Ex	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
730		N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamidă	530,2 (M+H)
731		N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamidă	514,2 (M+H)

Exemplul 733 de referință

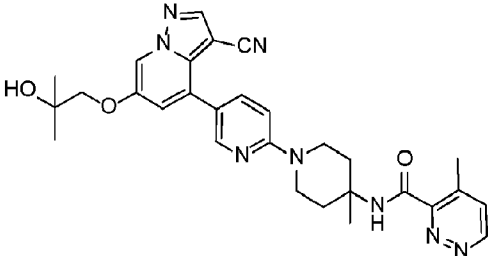
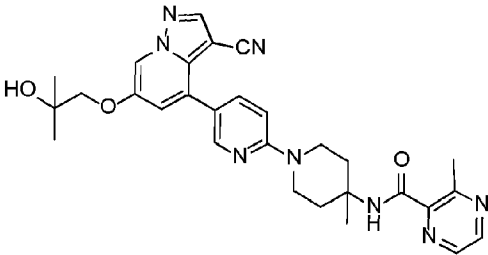
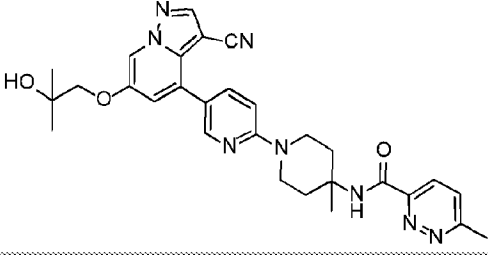


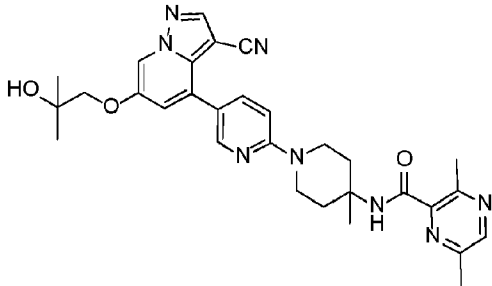
N-(1-(2-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-5-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilbutanamidă

Exemplul 734

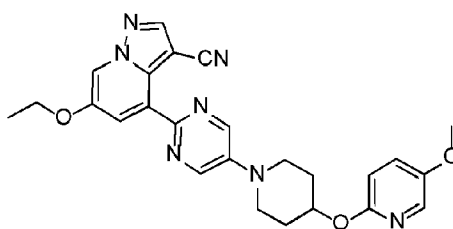


Compușii din **Tabelul X3** au fost preparație utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 88**, înlocuind acidul 3,6-dimetilpicolinic cu acidul carboxilic adecvat.

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
735		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpiridazin-3-carboxamidă	541,2 (M+H)
736		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilpirazin-2-carboxamidă	541,2 (M+H)
737		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpiridazin-3-carboxamidă	541,2 (M+H)
738		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpiridazin-3-carboxamidă	555,3 (M+H)

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
		metilpiperidin-4-il)-3,6-dimetilpirazin-2-carboxamidă	

Exemplul 739

5 **6-etoxi-4-(5-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

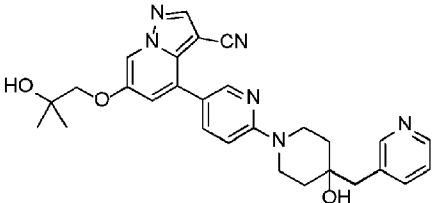
Etapa 1: Preparare de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La acidul (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)boronic

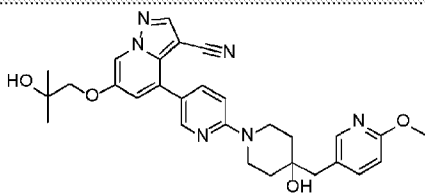
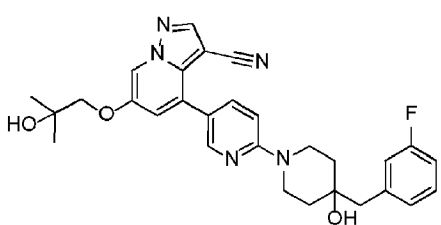
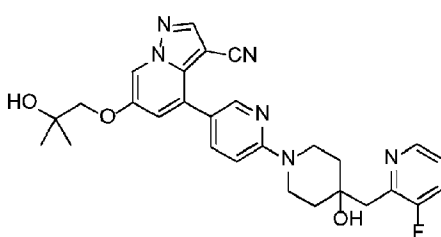
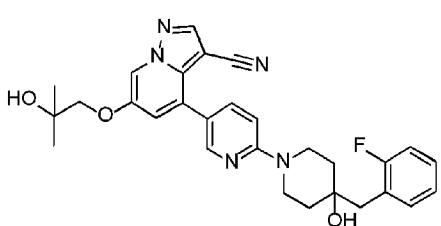
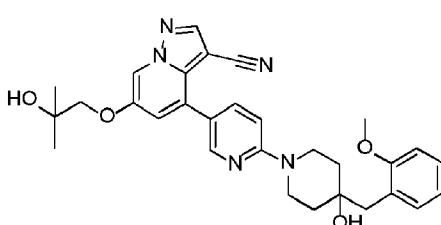
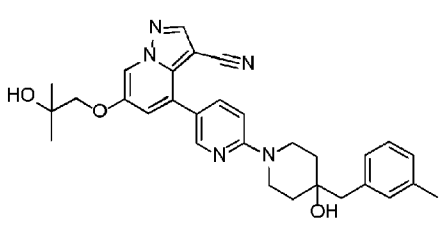
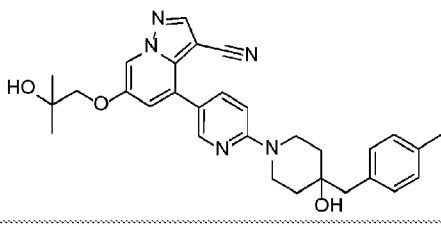
(**Intermediar P110**, 190 mg, 0,61mmol) și 5-bromo-2-iodopirimidină (225mg, 0,789mmol) în dioxan (2 mL) s-au adăugat XPhos (58 mg, 0,121 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,3 mg, 0,03 mmol) și K₃PO₄ (2 M aq, 0,9 mL, 1,8 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu argon și încălzit la 85°C peste noapte. După răcirea la RT, reacția a fost partiționată în 1:1 DCM:apă (30 mL). După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu DCM (2 × 15 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-60% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (30 mg, 14%).

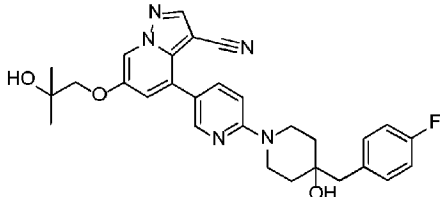
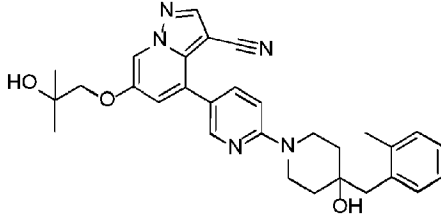
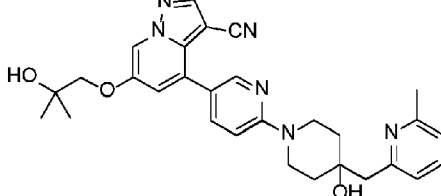
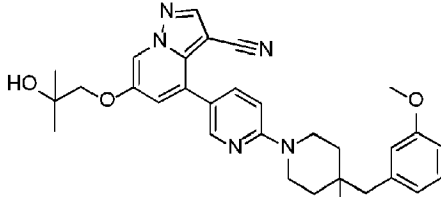
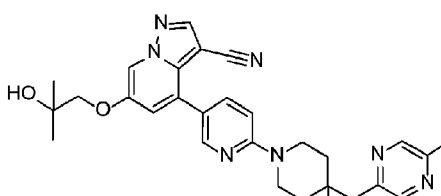
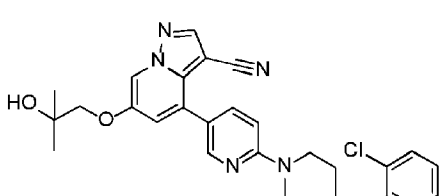
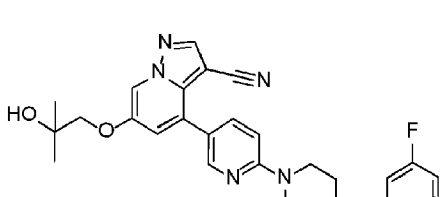
Etapa 2: Preparare de 6-etoxi-4-(5-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il) pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (30 mg, 0,087 mmol), 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridină (37 mg, 0,18mmol), Cs₂CO₃ (57 mg, 0,17 mmol), XPhos (4 mg, 0,0087 mmol) și Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,0044 mmol) în dioxan (0,44 mL) a fost stropit cu argon, și agitat la 90°C peste noapte. După răcirea la RT, reacția a fost partiționată în 1:1 DCM:apă (20 mL). După separarea fazelor, faza apoasă a fost extrasă cu DCM (2 × 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin TLC preparativă (10% MeOH în DCM) pentru a da produsul din titlu (1,4 mg, 3%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Compușii din **Tabelul X4** au fost preparați utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 706**, înlocuind clorhidratul de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol cu intermediarul piperidină adecvat.

Tabelul X4

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z	Intermediar
740		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	499,2 (M+H)	4-(piridin - 3-ilmetil)piperidi clorhidrat (disponibile comercial)
741		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)	529,2 (M+H)	R66

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z	Intermediar
		piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril		
742		4-(6-(4-(3-fluorobenzil)-4-hidroxi) piperidin-1-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi -2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3 -carbonitril	516,2 (M+H)	R67
743		4-(6-(4-((3-fluoropiridin -2-il)metil)-4-hidroxi) piperidin-1-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi -2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3 -carbonitril	517,2 (M+H)	R68
744		4-(6-(4-(2-fluorobenzil)-4-hidroxi) piperidin-1-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi -2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3 -carbonitril	516,3 (M+H)	R55
745		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(2-metoxibenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	528,3 (M+H)	R56
746		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(3-metilbenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)	R62
747		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(4-metilbenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,2 (M+H)	R63
748		4-(6-(4-(4-fluorobenzil)-4-	516,2	R57

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z	Intermediar
		hidroxipiperidin-1-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	(M+H)	
749		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(2-metilbenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)	R64
750		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)	R58
751		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(3-metoxibenzil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	528,3 (M+H)	R59
752		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-((5-metilpirazin-2-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	514,3 (M+H)	R65
753		4-(6-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	533,2 (M+H)	R60
754		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	517,3 (M+H)	R61

Compuși din **Tabelul X5** au fost preparați utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 325**, înlocuind 4-benzilpiperidin-4-ol cu intermediarul piperidină adecvat.

Tabelul X5

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z	Intermediar
755		6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	485,2 (M+H)	R66
756		6-etoxi-4-(6-(4-(3-fluorobenzil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	472,2 (M+H)	R67

5

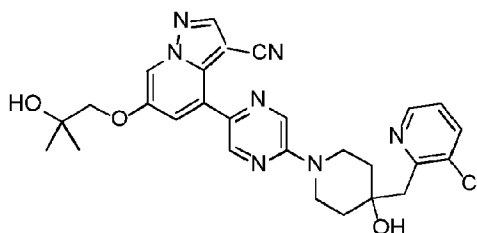
Compuși din **Tabelul X6** au fost preparați în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 415**, punând în reacție fie **Intermediarul P80** (Metoda A) sau fie **Intermediarul P165** (Metoda B) cu un intermediar piperidină adecvat.

Tabelul X6

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z	Intermediar (Metodă)
757		(R)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-propoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	485,3 (M+H)	4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrat (Disponibile comercial) (Metodă A)
758		(R)-4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-propoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	503,2 (M+H)	R68 (Metodă A)
759		(R)-4-(6-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-propoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	519,1 (M+H)	R60 (Metodă A)
760		(S)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-	485,2 (M+H)	4-(piridin-2-ilmetil)piper

# Ex	Structură	Denumire chimică	MS m/z	Intermediar (Metodă)
		il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril		idin-4-ol clorhidrat (Disponibile comercial) (Metodă B)
761		(S)-4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	503,2 (M+H)	R68 (Metodă B)
762		(S)-4-(6-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	519,2 (M+H)	R60 (Metodă B)

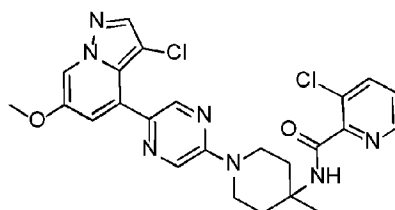
Exemplul 763



5 4-(5-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

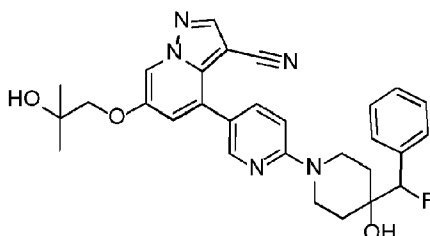
Un vas de presiune a fost încărcat cu 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**P166** 76,0 mg, 0,213 mmol), 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (**R69**, 65,6 mg, 0,193 mmol), și K₃PO₄ (123 mg, 0,580 mmol), urmat de 1,4-dioxan (1,5 mL) și apă (0,2 mL). Amestecul de reacție a fost stropit cu N₂ timp de 10 min înainte de a fi introduse Pd₂(dba)₃ (8,85 mg, 0,00967 mmol) și XPhos (18,4 mg, 0,0387 mmol). Reacția a fost stropită cu N₂ timp de 3 min suplimentare înainte de a fi fost etanșată și încălzită la 100°C timp de 3 zile pentru a ajunge la ~79% conversie (LCMS). După răcirea la RT, reacția a fost diluată cu 60/40 ACN:H₂O cu 2% TFA și filtrată printr-un Pall Acrodisc pentru a îndepărta solidele. Filtratul a fost concentrat și purificat prin HPLC preparativă (40-60% ACN/H₂O cu 0,1% TFA). Frațiunile combinate conținând produsul au fost concentrate, și reziduul a fost preluat în MeOH și filtrat prin rășină MP-HCO₃. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul din titlu ca pulbere galbenă (2,0 mg, 1,9%). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

Exemplul 764

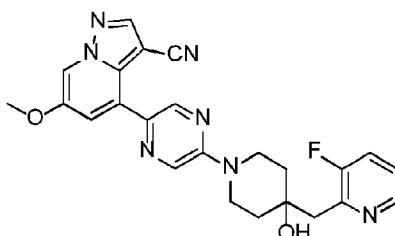


3-cloro-N-(1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă

La un amestec de acid 3-cloropicolinic (23 mg, 0,14 mmol) și HATU (37 mg, 0,097 mmol) în DCM (2,4 mL) s-a adăugat DIEA (84 μ L, 0,48 mmol). După o agitare de 30 min la RT, s-a adăugat 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amină (**Intermediar P175**, 29 mg, 0,078 mmol) într-o porție. Reacția a fost agitată timp de 3 ore la temperatura ambiantă, apoi partiționată în NH_4Cl sat. și DCM. După separarea fazelor, stratul organic a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani) pentru a da produsul din titlu (20 mg, 50%). MS (apci) $m/z = 512,2$ (M+H).

Exemplul 765**4-(6-(4-(fluorofenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de bis(tetrafluoroborat) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octan (115 mg, 0,325 mmol) și V_2O_5 (2,87 mg, 0,0192 mmol) în CH_3CN (2 mL) s-a adăugat 4-(6-(4-benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 27**, 95,3 mg, 0,192 mmol). Amestecul de reacție a fost congelat la -78°C , și purjat de aer. Amestecul a fost încălzit încet la RT și agitat peste noapte. După diluarea reacției cu H_2O , amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x). Extractele organice combinate au fost concentrate și purificate prin HPLC preparativă (20-80% ACN în H_2O cu 0,1% TFA). Frațiunile combinate conținând produsul au fost concentrate, dizolvate în cantitate minimă de MeOH, și trecute prin rășină PL- HCO_3 . Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul din titlu ca solid galben pal (4,2 mg, 4%). MS (apci) $m/z = 516,2$ (M+H).

Exemplul 766**4-(5-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

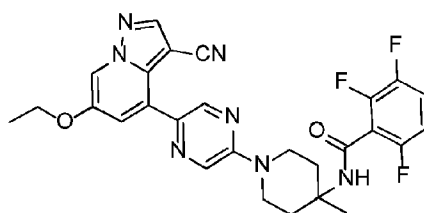
La 6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P168**, 126 mg, 0,211 mmol) și 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (**Intermediar R70**, 68 mg, 0,211 mmol) în dioxan (1,5 mL) s-au adăugat XPhos (20 mg, 0,04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0,011 mmol) și K_3PO_4 (2 M apos, 0,3 mL, 0,3 mmol). Amestecul a fost stropit cu Ar și încălzit la 90°C timp de 17 ore. După răcirea la RT, reacția a fost partiționată în 1:1 DCM/apă (30 mL). După separarea fazelor, stratul organic a fost spălat cu apă și sare și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (5 până la 95% acetonitril în apă cu 1% TFA) pentru a da produsul din titlu (3,4 mg, 2,8%). MS (apci) $m/z = 460,2$ (M+H).

Compușii din **Tabelul X7** au fost preparați în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 766**, cuplând boronatul adecvat și intermediarii halogenură.

Tabelul X7

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z	Reactant Intermediari
767		4-(5-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo [1,5-	559,2 (M+H)	P12 și R70

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z	Reactant Intermediari
		a)piridin-3-carbonitril		
768		4-(5-(4-((3-fluoropiridin-2-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pirazin-2-yl)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	518,2 (M+H)	P166 și R70
769		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl)pirazin-2-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)	P166 și R71

Exemplul 771

5 **N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamidă**

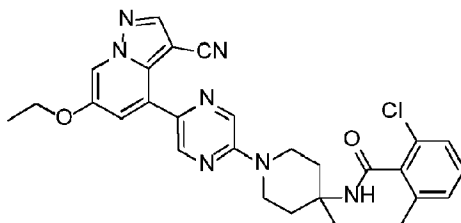
La un amestec de acid 2,3,6-trifluorobenzoic (22 mg, 0,12 mmol) și HATU (31 mg, 0,083 mmol) în DCM (2,1 mL) s-a adăugat DIEA (72 μ l, 0,41 mmol) și s-a agitat timp de 30 min la RT, urmată de adăugarea de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P172; 25 mg, 0,041 mmol) într-o porție. După ce s-a agitat timp de alte 2 ore, reacția a fost diluată cu NH₄Cl sat. (2 mL) și trecută printr-o frită cu separator de fază. Filtratele organice au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu (17 mg, 77%). MS (apci) m/z = 536,1 (M+H).

15 Compușii din **Tabelul X8** au fost preparați utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 771**, înlocuind acidul 2,3,6-trifluorobenzoic cu acidul carboxilic adecvat.

Tabelul X8

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
772		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă	534,2 (M+H)

773		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil) benzamidă	568,2 (M+H)
774		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă	517,1 (M+H)
775		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	535,1 (M+H)
776		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-6-metilpicolinamidă	515,2 (M+H)
777		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamidă	531,2, 553,2 (M+H, M+Na)
778		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,6-dimetilpicolinamidă	511,2 (M+H)



2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă

- 5 Într-un tub de presiune de 15 mL s-a încărcat 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitril (**Intermediar P5**; 15 mg, 0,056 mmol) și dioxan (0,5 mL) pentru a forma o suspensie, urmate de adăugarea de apă (0,15 mL), Cs₂CO₃ (55 mg, 0,17 mmol) și 2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)benzamidă (**Intermediar R49**; 37 mg, 0,056 mmol). Amestecul a fost stropit cu N₂ timp de 5 min înainte de adăugarea de XPHOS (11 mg, 0,023 mmol) și Pd₂dba₃ (5,2 mg, 0,0056 mmol), urmată de o stopire suplimentară de 5 min cu N₂ înainte ca reacția să fie etanșată și încălzită la 80°C timp de 17 ore. Odată răcită la RT, reacția a fost diluată cu apă (10 mL) și extrasă cu DCM (2 × 10 mL). Fazele organice combinate au fost uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate. Materialul brut a fost purificat mai întâi prin HPLC preparativă (5-95% MeCN/H₂O cu 0,2% TFA), urmată de cromatografie pe siliciu (0-100% acetonă/hexani) pentru a da produsul din titlu (2,1 mg, 7%). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

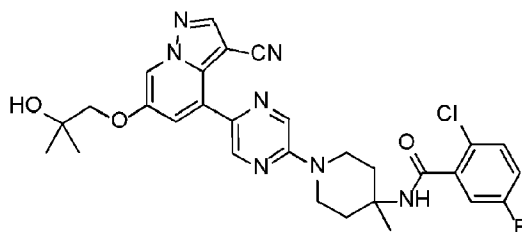
Compușii din **Tabelul X9** au fost preparați în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 779**, înlocuind 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul cu intermediarul bromură adecvat.

Tabelul X9

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z	Bromură Intermediar
780*		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă	588,2 (M+H)	P169
781		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă	621,2 (M+H)	P170
782		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-oxo-2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă	613,2 (M+H)	P171
783		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamidă	502,1 (M+H)	P1

*Notă: gruparea de protecție TBS a fost îndepărtată în timpul purificării preparative prin HPLC (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA).

Exemplul 784



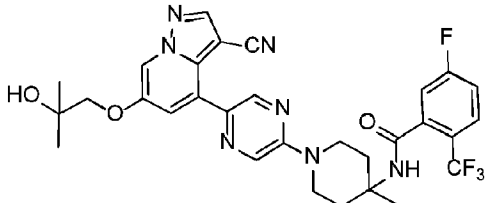
2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă

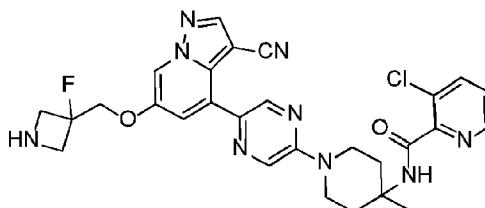
La o suspensie de diclorhidrat de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P173**; 10 mg, 0,020 mmol) în DCM (0,2 mL) s-au adăugat acid 2-cloro-5-fluorobenzoic (4,2 mg, 0,024 mmol), DIEA (14 μ l, 0,081 mmol) și HATU (12 mg, 0,030 mmol). Reacția a fost agitată la RT timp de 2 zile, apoi a fost diluată cu H₂O (10 mL), extrasă cu DCM (3 x 10 mL), și fazele organice combinate au fost concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (5-95% MeCN/H₂O cu 0,1% TFA). Frațiunile combinate conținând produsul au fost diluate cu NaHCO₃ sat. (10 mL) și extrase cu DCM (3 x 10 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu sare (15 mL), uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate pentru a da produsul din titlu (1,2 mg, 10%). MS (apci) m/z = 578,2 (M+H).

Compuși din **Tabelul X10** au fost preparați utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 784**, înlocuind acidul 2-cloro-5-fluorobenzoic cu acidul carboxilic adecvat.

Tabelul X10

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
785		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă	561,2, 583,2 (M+H, M+Na)
786		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamidă	575,2, 597,2 (M+H, M+Na)
787		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamidă	580,2 (M+H)
788		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	579,2 (M+H)
789		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-	612,2,

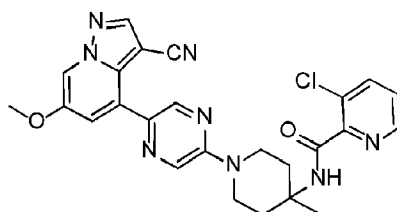
# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
		metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamidă	634,2 (M+H, M+Na)

Exemplul 790

5 **3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

10 Etapa 1: Preparare de 3-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil. Un amestec de acid 3-cloropicolinic (24 mg, 0,15 mmol) și HATU (38 mg, 0,10 mmol) în DCM (2,5 mL) a fost tratat cu DIEA (88 μL, 0,50 mmol), apoi a fost agitat timp de 30 min la RT înainte de adăugarea de 3-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P153**; 27 mg, 0,050 mmol) într-o porție. După agitarea peste noapte, reacția a fost diluată cu NH₄Cl (apos) sat. (2 mL) și trecută printr-o frită cu separator de fază. Filtratul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani) pentru a da compusul din titlu (34 mg, randament cantitativ). LCMS m/z = 676,2 (M+H).

15 Etapa 2: Preparare de (R)-N-(4-benzil-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidroxiopropanamidă. O soluție de 3-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de terț-butil (34 mg, 0,050 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL). Reacția a fost agitată timp de 20 min la temperatura ambiantă înainte de a fi fost concentrată în vid și purificată prin cromatografie pe siliciu (0-10% MeOH în DCM cu 0,1% NH₄OH) pentru a da produsul din titlu (12 mg, 41%). MS (apci) m/z = 576,2 (M+H).

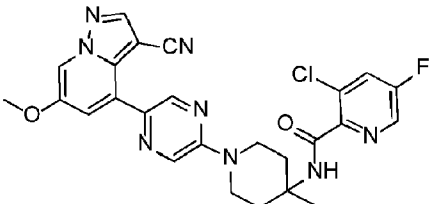
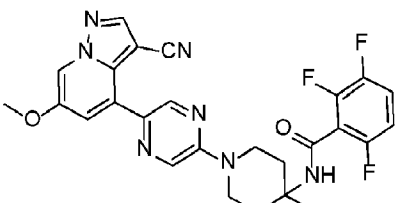
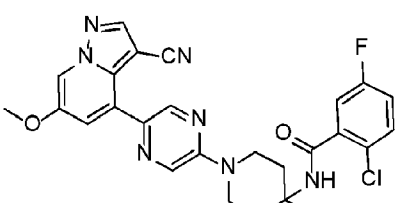
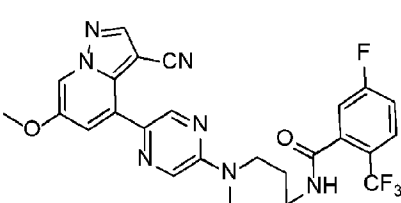
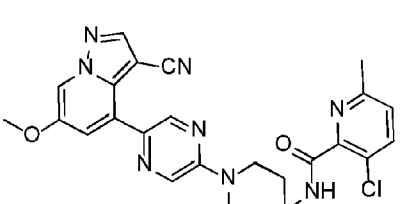
Exemplul 791

25 **3-chloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

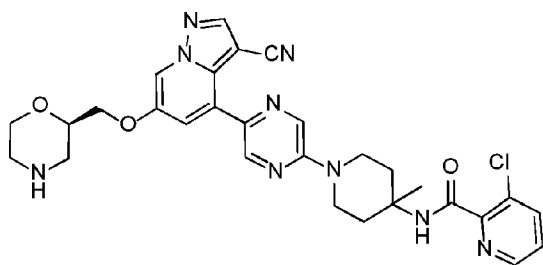
30 La un amestec de acid 3-cloropicolinic (15 mg, 0,096 mmol) și HATU (24 mg, 0,064 mmol) în DCM (1,6 mL) s-a adăugat DIEA (56 μL, 0,32 mmol), apoi s-a agitat timp de 30 min înainte de adăugarea de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P174**; 20 mg, 0,032 mmol) într-o porție. Reacția a fost agitată timp de 1 oră la RT, apoi diluată cu NH₄Cl (apos) sat. (2 mL) și trecută printr-o frită cu separator de fază. Filtratele organice au fost purificate prin cromatografie pe siliciu (0-100% EtOAc în hexani) pentru a da produsul din titlu ca solid (14 mg, 87%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

35 Compușii din **Tabelul X11** au fost preparați utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 791**, înlocuind acidul 3-cloropicolinic cu acidul carboxilic adecvat.

Tabelul X11

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
792		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	521,1 (M+H)
793		N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamidă	522,1 (M+H)
794		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamidă	520,1 (M+H)
795		N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamidă	554,2 (M+H)
796		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamidă	517,2 (M+H)

Exemplul 797



(R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă **pirazin-2-il)-4-**

Etapa 1: Preparare de (R)-2-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil. Compusul din titlu (30

mg, 67%) a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 791**, înlocuind bis(2,2,2-trifluoroacetatul) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril cu (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (**Intermediar P176**). LCMS m/z = 688,2 (M+H).

- 5 Etapa 2: Preparare de (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă. La o soluție de (R)-2-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de terț-butil (30,2 mg, 0,044 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat TFA (1 mL), apoi s-a agitat timp de 2 ore la RT și apoi s-a concentrat și redizolvat în 4:1 DCM/IPA.
- 10 Amestecul a fost spălat cu NaHCO₃ sat., uscat (Na₂SO₄), filtrat și concentrat pentru a da produsul din titlu (21,5 mg, randament 83%). MS (apci) m/z = 588,3 (M+H).

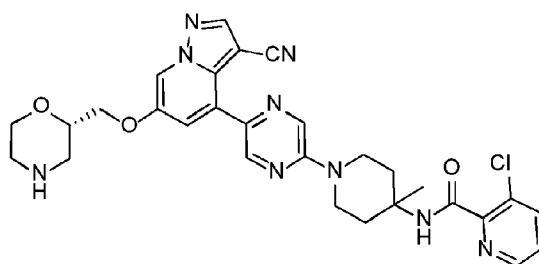
Compușii din **Tabelul X12** au fost preparați utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 797**, înlocuind acidul 3-cloropicolinic cu acidul carboxilic adecvat în Etapa 1.

Tabelul X12

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z
798		(R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamidă	606,2 (M+H)
799		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamidă	639,2 (M+H)

15

Exemplul 800

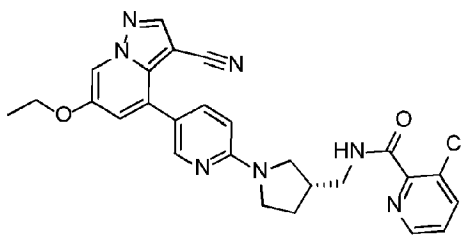


- 20 **(S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamidă**

Compusul din titlu (50 mg, 74%) a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 797**, înlocuind (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil cu (S)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatul de terț-butil (**Intermediar 177**). LCMS m/z = 688,2 (M+H).

25

Exemplul 803



(S)-3-cloro-N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)metil)picolinamidă

pirolidin-3-

Compusul din titlu (32,6 mg, 71%) a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 791**, înlocuind bis(2,2,2-trifluoroacetatul) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril cu (S)-4-(6-(3-(aminometil)pirolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 801**). LCMS $m/z = 502,2$ (M+H).

Compușii din **Tabelul X13** au fost preparați în conformitate cu procedura descrisă în **Exemplul 803**, cuplând intermediarul amină adecvat cu acidul carboxilic corespunzător.

Tabelul X13

# Ex	Structură	Denumire chimică	LCMS m/z	Amină intermediar
806		(R)-3-cloro-N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirolidin-3-il)metil)picolinamidă	502,1 (M+H)	Exemplul 802

Abrevieri:

18-Crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecan
ACN	Acetonitril
AcOH	Acid acetic
(±)-BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalină
Bis(pinacolato)diboron	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)
Boc	Grupare carboxilat de terț-butil
Boc-anhidridă	Dicarbonat de di-terț-butil
Boc-Inp-OH	Acid 1-Boc-piperidin-4-carboxilic; sau acid Boc-izonipectic
n-BuLi	n-butillitiu sau 1-butillitiu
s-BuOH	Sec-Butanol sau 2-Butanol
t-BuOH	terț-Butanol sau 2-Metilpropan-2-ol
Celite®	Pământ de diatomee; SiO ₂
CuI	Iodură de cupru (I)
Cu(OAc) ₂	Diacetat de cupru (II)
d	zi, zile
DCE	1,2-dicloroetan
DCM	Diclorometan
DIAD	Azodicarboxilat de diizopropil
DIEA	N,N-Diizopropiletilamină
DI apă	Apă deionizată
dioxan	1,4-dioxan
DMA	N,N-dimetilacetamidă

DMAP	4-dimetilaminopiridină
DME	1,2-dimetoxietan
DMF	N,N-dimetilformamidă
DMSO	Dimetilsulfoxid
DMP	Periodinan Dess-Martin; 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-onă
EDC-HCl	Clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă
Et ₂ O	Dietil eter
EtOAc	Acetat de etil
EtOH	Etanol
eq	echivalent
GF/F hârtie	Hârtie GF/F
h	oră, ore
HATU	1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>] piridiniu 3-oxid hexafluorofosfat sau 2-(7-Aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat
HBTU	3-[Bis(dimetilamino)metiliumil]-3 <i>H</i> -benzotriazol-1-oxid hexafluorofosfat sau 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat
HOAc	Acid acetic
cloroformiat de izobutil	izobutil carbonocloridat
izovaleril clorură	Clorură de 3-metilbutanoil
iPrOH	Izopropanol
<i>i</i> -PrMgCl	Izopropil clorură de magneziu
KOAc	Acetat de potasiu
KOtBu	Terț-butoxid de potasiu
K ₂ HPO ₄	Fosfat de potasiu, dibasic
LCMS	Cromatografie de lichide-spectrometrie de masă
LiHMDS	Hexametildisilazidă de litiu; sau bis(trimetilsilil)amidă de litiu
MeOH	Metanol
Me ₄ N(AcO) ₃ BH	Triacetoxiborohidruță de tetrametilamoniu
min	minut, minute
MSH	o-(mesitilsulfonil)hidroxilamină
MTBE	Metil terț-butil Eter
NCS	N-Clorosuccinimidă
NBS	N-Bromosuccinimidă
NIS	N-Iodosuccinimidă
NaBH(AcO) ₃	Triacetoxiborohidruță de sodiu
NH ₄ OAc	Acetat de amoniu
P1-HCO ₃ rășină	Stratosfere MP-HCO ₃
10% Pd/C	Paladiu 10 g. % (bază uscată), carbon activ, umed, Degussa
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu (0)
PdCl ₂ (dppf)•CH ₂ Cl ₂	Diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)

	Complex diclorometan
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	Complex de cloform tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0)
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Diclorură de paladiu(II)bis(trifenilfosfină),
PPh_3	Trifenilfosfină
PPTS	P-toluensulfonat de piridiniu
PS frit	Frită cu PS
PS hârtie	Hârtie PS
PVDF (0,45 μm) disc	Disc PVDF (0,45 μm)
rt	Temperatura camerei
TBAF	Fluorură de tetra-n-butilamoniu
TEA	Trietilamină
TFA	Acid trifluoroacetic
THF	tetrahidrofuran
Trifosgen	(bis(triclorometil) carbonat
Tf-O-Tf	trifluoroanhidridă metansulfonică
TsCl	Clorură 4-toluensulfonică
X-Phos	diciclohexil(2',4',6'-triizopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină

LISTĂ DE SECVENȚE

<110> Matrice BioFarma, Inc.

<120> COMPUȘI PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINĂ SUBSTITUIȚI CA INHIBITORI DE KINAZĂ RET

<130> 40449-0063WO1

<160> 1

<150> 62/406.275

<151> 10-10-2016

<150> 62/447.849

<151> 18-01-2017

<150> 62/491.180

<151> 27-04-2017

<150> 62/531.690

<151> 12-07-2017

<150> 62/566.030

<151> 29-09-2017

<170> Versiune patentln 3.5

<210> 1

<211> 1114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

MD/EP 3523302 T2 2022.12.31

288

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
20 25 30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
100 105 110

289

Asn	Arg	Gly	Phe	Pro	Leu	Leu	Thr	Val	Tyr	Leu	Lys	Val	Phe	Leu	Ser
		115					120				125				
Pro	Thr	Ser	Leu	Arg	Glu	Gly	Glu	Cys	Gln	Trp	Pro	Gly	Cys	Ala	Arg
		130				135					140				
Val	Tyr	Phe	Ser	Phe	Phe	Asn	Thr	Ser	Phe	Pro	Ala	Cys	Ser	Ser	Leu
145					150					155	160				
Lys	Pro	Arg	Glu	Leu	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Arg	Pro	Ser	Phe	Arg	Ile
				165					170					175	
Arg	Glu	Asn	Arg	Pro	Pro	Gly	Thr	Phe	His	Gln	Phe	Arg	Leu	Leu	Pro
			180					185				190			
Val	Gln	Phe	Leu	Cys	Pro	Asn	Ile	Ser	Val	Ala	Tyr	Arg	Leu	Leu	Glu
		195					200				205				
Gly	Glu	Gly	Leu	Pro	Phe	Arg	Cys	Ala	Pro	Asp	Ser	Leu	Glu	Val	Ser
210						215					220				
Thr	Arg	Trp	Ala	Leu	Asp	Arg	Glu	Gln	Arg	Glu	Lys	Tyr	Glu	Leu	Val
225					230					235	240				
Ala	Val	Cys	Thr	Val	His	Ala	Gly	Ala	Arg	Glu	Glu	Val	Val	Met	Val
				245					250					255	
Pro	Phe	Pro	Val	Thr	Val	Tyr	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Ala	Pro	Thr	Phe
			260					265				270			
Pro	Ala	Gly	Val	Asp	Thr	Ala	Ser	Ala	Val	Val	Glu	Phe	Lys	Arg	Lys
		275					280				285				
Glu	Asp	Thr	Val	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Val	Phe	Asp	Ala	Asp	Val	Val
290						295					300				
Pro	Ala	Ser	Gly	Glu	Leu	Val	Arg	Arg	Tyr	Thr	Ser	Thr	Leu	Leu	Pro
305					310					315	320				
Gly	Asp	Thr	Trp	Ala	Gln	Gln	Thr	Phe	Arg	Val	Glu	His	Trp	Pro	Asn
				325					330					335	
Glu	Thr	Ser	Val	Gln	Ala	Asn	Gly	Ser	Phe	Val	Arg	Ala	Thr	Val	His
			340					345					350		
Asp	Tyr	Arg	Leu	Val	Leu	Asn	Arg	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Glu	Asn	Arg
		355					360				365				

```

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
370                               375                               380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385                               390                               395                               400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
                               405                               410                               415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
                               420                               425                               430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
                               435                               440                               445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
450                               455                               460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465                               470                               475                               480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
                               485                               490                               495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
                               500                               505                               510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
                               515                               520                               525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
530                               535                               540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545                               550                               555                               560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
                               565                               570                               575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
                               580                               585                               590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
                               595                               600                               605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
610                               615                               620

```

MD/EP 3523302 T2 2022.12.31

291

```

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625                      630                      635                      640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
                      645                      650                      655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
                      660                      665                      670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
                      675                      680                      685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
                      690                      695                      700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705                      710                      715                      720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
                      725                      730                      735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
                      740                      745                      750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
                      755                      760                      765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
770                      775                      780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785                      790                      795                      800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
                      805                      810                      815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
                      820                      825                      830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
                      835                      840                      845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
850                      855                      860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile

```

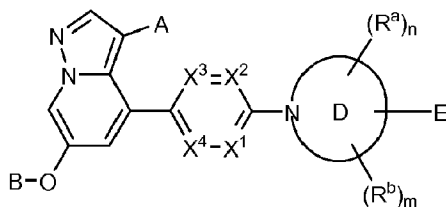
865		870		875		880
Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser						
		885		890		895
Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg						
		900		905		910
Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr						
		915		920		925
Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile						
		930		935		940
Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu						
		945		950		955
						960
Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys						
		965		970		975
Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro						
		980		985		990
Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met						
		995		1000		1005
Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro						
		1010		1015		1020
Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr						
		1025		1030		1035
Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro						
		1040		1045		1050
Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn						
		1055		1060		1065
Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr						
		1070		1075		1080
Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn						
		1085		1090		1095
Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp						
		1100		1105		1110
Ser						

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- US-A1- 2012 277 247

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula I:



I

și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, în care:

X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt în mod independent CH, CCH_3 , CF sau N, în care zero, unul sau doi dintre X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt N;

A este H, CN, Cl, metil, etil sau ciclopropil;

B este:

- (a) hidrogen,
- (b) alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor,
- (c) hidroxialchil C2-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
- (d) dihidroxialchil C3-C6- în care porțiunea alchil este substituită opțional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
- (e) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor,
- (f) $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})$ alchil C1-C6- unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- și (alcoxi C1-C6) $\text{C}(=\text{O})$ -;
- (g) hetAr^1 alchil C1-C3-, unde hetAr^1 este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S și este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți alchil C1-C6 selectați în mod independent;
- (h) (cicloachil C3-C6) alchil C1-C3-,
- (i) (hetCyc^a) alchil C1-C3-,
- (j) hetCyc^a ,
- (k) $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C}(=\text{O})$ alchil C1-C6- unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6,
- (l) $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C}(=\text{O})$ -, unde R^1 și R^2 sunt selectați în mod independent dintre H și alchil C1-C6,

sau

- (m) $\text{hetCyc}^a\text{C}(=\text{O})$ alchil C1-C6-;

hetCyc^a este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxialchil C1-C6, halogen, (alchil C1-C6) $\text{C}(=\text{O})$ -, alcoxi C1-C6, oxo, și (alcoxi C1-C6) $\text{C}(=\text{O})$ -;

Inelul D este

- (i) un inel heterociclic monociclic saturat cu 4-7 membri având un heteroatom în inel care este azot,

fiecare R^a este în mod independent alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), hidroxialchil C1-C6 sau (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-;

R^b este (a) hidroxi,

- (c) $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2$ - în care hetCyc^b este un inel heterociclic cu 4-6 membri având 1-2 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N și O și în care hetCyc^b este substituit opțional cu alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor),

- (e) $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ - sau

- (f) $\text{R}^c\text{R}^d\text{NCH}_2$ -;

R^c este hidrogen sau alchil C1-C6; și

R^d este hidrogen sau alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor);

n este 0, sau 1;

m este 0 sau 1;

E este:

(d) Ar^1 alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor,

(e) $hetAr^2$ Alchil C1-C6-,

(g) Ar^1O -,

(h) $hetAr^2O$ -,

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$ - unde R^g este H sau alchil C1-C6, sau

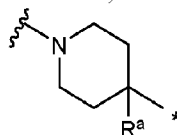
(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - unde p este 0 sau 1;

Ar^1 este fenil substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), cicloalchil C3-C6, hidroxi alchil C1-C6, (alchil C1-C6) SO_2 -, R^eR^fN - și (R^eR^fN) alchil C1-C6- unde fiecare R^e și R^f este în mod independent H sau alchil C1-C6;

$hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri având 1-3 heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre N, O și S, sau un heteroaril biciclic cu 9-10 membri având 1-2 atomi de azot în inel, în care $hetAr^2$ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- (substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor) și hidroxi alcoxi C1-C6.

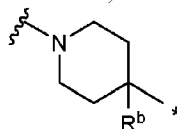
2. Un compus în conformitate cu revendicarea 1, în care fiecare R^a este o grupare alchil C1-C6 selectată în mod independent.

3. Un compus în conformitate cu revendicarea 2, în care D este



în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul care cuprinde X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , și asteriscul indică punctul de atașare al inelului D la gruparea E.

4. Un compus în conformitate cu revendicarea 1, în care D este



în care linia șerpuită indică punctul de atașare al inelului D la inelul cuprinzând X^1 , X^2 , X^3 și X^4 , și asteriscul indică punctul de atașare la gruparea E.

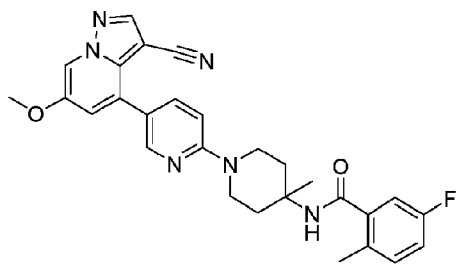
5. Un compus în conformitate cu revendicarea 4, în care E este (d) Ar^1 alchil C1-C6- în care respectiva porțiune alchil este substituită opțional cu 1-3 atomi de fluor, (e) $hetAr^2$ alchil C1-C6-, (g) Ar^1O , (h) $hetAr^2O$ -, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$ - unde R^g este H sau alchil C1-C6, sau (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - unde p este 0 sau 1.

6. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-5, în care B este alchil C1-C6 substituit opțional cu 1-3 atomi de fluor.

7. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-6, în care X^1 este N, și X^2 , X^3 și X^4 sunt CH.

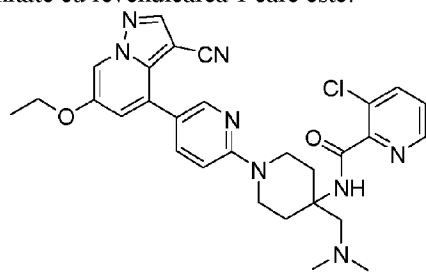
8. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-7, în care A este CN.

9. Un compus în conformitate cu revendicarea 1 care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10. Un compus în conformitate cu revendicarea 1 care este:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

11. O compoziție farmaceutică, cuprinzând un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în amestec cu un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

12. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-10, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea cancerului.

13. Compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 12 în care cancerul este un cancer asociat cu RET.

14. Compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 13, în care cancerul asociat cu RET este un cancer având o dereglare într-o genă RET, într-o proteină kinază RET, sau într-o expresie sau activitate sau nivel al oricăroră dintre acestea cauzate de una sau mai multe mutații punctuale în gena RET.

15. Compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate fie cu revendicarea 13 sau fie cu revendicarea 14, în care cancerul asociat cu RET este selectat din grupul constând din: cancer pulmonar, cancer papilar la tiroidă, cancer medular la tiroidă, cancer diferențiat la tiroidă, cancer recurent la tiroidă, cancer diferențiat refractar la tiroidă, neoplazie endocrină multiplă de tip 2A sau 2B (MEN2A sau respectiv MEN2B), feocromocitom, hiperplazie paratiroidă, cancer la sân, cancer colorectal, carcinom papilar cu celule renale, ganglioneuromatoză a mucoasei gastroenterice, și cancer de col uterin.

16. Compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 12-15, în care medicamentul este formulat pentru administrare orală.