MD/EP 3523301 T2 2020.11.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3523301** (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 INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0906

(22) Data de depozit: 2017.10.10

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 17787843.6, 2017.10.10

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3523301, 2019.08.14

(31) Numărul cererii prioritare: 201662406252 P; 201762447850 P; 201762491164 P; 201762554817 P; 201762566093 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.10.10; 2017.01.18; 2017.04.27; 2017.09.06; 2017.09.29

(33) Ţara cererii prioritare: US; US; US; US; US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2020, 2020.11.30

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 22/2020, 2020.05.27

(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; COOK Adam, US; HAAS Julia, US; JIANG Yutong, US; KOLAKOWSKI Gabrielle R., US; MCFADDIN Elizabeth A., US; MCKENNEY Megan L., US; MCNULTY Oren T., US; METCALF Andrew T., US; MORENO David A., US; TANG Tony P., US; REN Li, US

(73) Titular: Array Biopharma Inc., US

(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru

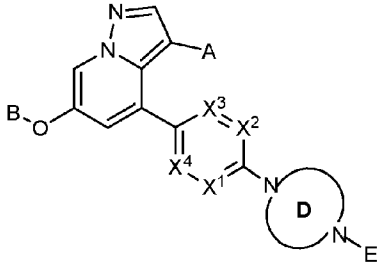
(54) Compuşi pirazolo[1,5-a]piridinici substituiţi ca inhibitori ai RET kinazei

(57) Rezumat:

1

Sunt furnizaţi aici compuşi cu Formula I:

2



I

MD/EP 3523301 T2 2020.11.30

şi stereoizomeri şi săruri sau solvaţi acceptabili farmaceutic ai acestora, in care A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D, şi E au înţelesurile date in specificaţie, care sunt inhibitori ai RET kinazei, incluzând bolile şi tulburările asociate cu RET.

Secvenţe: 1

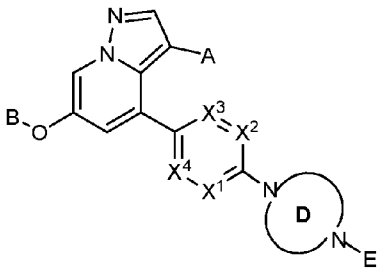
Revendicări: 22

(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

and stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in which A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, Ring D, and E have the meanings given in the specification, which are inhibitors of RET kinase and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

Sequences: 1

Claims: 22

Descriere:
(Descrierea se publică în redacţia solicitantului)

REFERINŢĂ ÎNCRUCIŞATĂ LA CERERI ÎNRUDITE

Această cerere revendică prioritatea pentru Cererile de brevet provizoriu S.U.A. Serie Nr. Septembrie 62/566093, depusă în 29 Septembrie 2017; 62/554817, depusă în 6 Septembrie, 2017; 62/491164, depusă în 27 April, 2017; 62/447.850, depusă în 18 Ianuarie, 2017; şi 62/406252, depusă în 10 Octombrie, 2016.

FUNDAL

Prezenta divulgare se referă la compuşi noi care prezintă inhibarea kinazei Rearanjate in timpul Transfecţiei (RET), la compoziţii farmaceutice care cuprind compuşii, la procedee pentru fabricarea compuşilor, şi la utilizarea compuşilor în terapie. Mai ales, aceasta se referă la compuşi substituiţi ai pirazolo[1,5-a]piridinei utili în tratamentul şi prevenirea bolilor care pot fi tratate cu un inhibitor al kinazei RET, incluzând boli şi tulburări asociate cu RET.

RET este un receptor transmembranar cu o singură trecere aparţinând superfamiliei tirozin kinază care este necesar pentru dezvoltarea normală, maturarea şi întreţinerea câtorva ţesuturi şi tipuri de celule (Mulligan, L. M., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186). Porţiunea extracelulară a kinazei RET conţine patru repetări de tip caderină dependente de calciu implicate în legarea ligandului şi a regiunii juxtamembranare bogate în cisteină, necesare pentru plierea corectă a domeniului extracelular RET, în timp ce porţiunea citoplasmatică a receptorului include două subdomenii de tirozin kinază.

Semnalizarea RET este mediată prin legarea unui grup de proteine solubile ale liganzilor din familia (GFL) factorului neurotrofic derivat din linia celulelor gliale (GDNF), care include, de asemenea, neurturină (NTRN), artemină (ARTN) şi persefină (PSPN) (Arighi et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16, 441-67). Spre deosebire de alţi receptori ai tirozin kinazei, RET nu se leagă direct de GFL şi necesită un co-receptor suplimentar: adică unul dintre cei patru membri ai familiei de receptori-a ai familiei GDNF (GFRα), care sunt legaţi de suprafaţa celulelor printr-o legătură glicozilfosfatidilinozitol. Membrii familiei GFL şi GFRα formează complecşi binari care, la rândul lor, se leagă de RET şi îl recrutează în subdomenii membranare bogate în colesterol, care sunt cunoscute sub numele de plute lipidice, unde are loc semnalizarea RET.

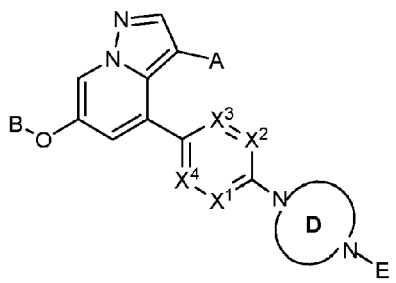
După legarea complexului ligand-co-receptor, dimerizarea RET şi autofosforilarea pe resturi intracelulare de tirozină se recrutează proteine de adaptare şi semnalizare pentru a stimula mai multe căi din aval. Legarea proteinei adaptatoare la aceste situs-uri de andocare duce la activarea căilor de semnalizare Ras-MAPK şi PI3K-Akt/mTOR sau la recrutarea familiei CBL de ubiquitin ligaze cu funcţie în reglarea prin scădere de către RET a funcţiilor mediate de RET.

Expresia şi/sau activitatea aberantă a RET s-a demonstrat în diferite cancere şi în tulburări gastrointestinale cum ar fi sindrom de colon iritabil (IBS). US 2012/0277247 este direcţionat spre compuşi pirazolopiridinici, divulgaţi ca inhibitori ai JAK pentru tratamentul bolilor degenerative şi inflamatorii.

REZUMATUL INVENŢIEI

Acum s-a descoperit că, compuşii substituiţi ai pirazolo[1,5-a]piridinei sunt inhibitori ai kinazei RET, şi sunt utili pentru tratarea bolilor proliferative inclusiv cancere.

Corespunzător, în acest document este furnizat un compus cu Formula **I:**



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, în care A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, şi Inel D sunt aşa cum s-au definit in acest document.

De asemenea in acest document este furnizată o compoziţie farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula **I** sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, în amestec cu un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

De asemenea in acest document este furnizat un compus cu Formula **I** sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia aşa cum s-a definit in acest document pentru utilizare in terapie.

De asemenea in acest document este furnizat un compus cu Formula **I** sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia aşa cum s-a definit în acest document pentru utilizare în tratamentul cancerului şi/sau inhibarea metastazei asociate cu un cancer particular.

De asemenea in acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea cancerului cuprinzând (a) determinarea dacă cancerul este asociat cu o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii sau nivelului oricărei dintre acestea (de exemplu, un cancer RET-asociat), administrarea la pacient a unei cantităţi eficiente terapeutic de un compus cu Formula **I** sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

De asemenea în acest document se prevede o compoziţie farmaceutică pentru utilizare în tratarea cancerului (de exemplu, un cancer asociat cu RET, un cancer asociat cu RET avand una sau mai multe mutaţii rezistente la inhibitori ai RET) 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) un agent terapeutic suplimentar, şi (c) opţional cel puţin un purtător acceptabil farmaceutic, în care compusul cu Formula I sau sarea acceptabilă farmaceutic sau solvatul acestuia şi terapeuticul suplimentar sunt formulaţi sub formă de compoziţii sau doze separate pentru utilizare simultană, separată sau secvenţială în tratamentul cancerului, în care cantităţile de compus cu Formula **I** sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia şi de agent terapeutic suplimentar sunt împreună eficiente în tratarea cancerului. De asemenea in acest document se prevede o compoziţie farmaceutică cuprinzând o astfel de combinaţie. De asemenea în acest document se prevede utilizarea unei astfel de combinaţii pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul cancerului. De asemenea in acest document se prevede un ambalaj comercial sau un produs cuprinzând o astfel de o combinaţie ca preparare combinată pentru utilizare simultană, separată sau secvenţială; şi o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de aceasta.

De asemenea se prevede un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, pentru utilizare in tratarea unui individ cu un cancer asociat cu RET care are una sau mai multe mutaţii rezistente la inhibitori ai RET care cresc rezistenţa cancerului la un prim inhibitor al RET (de exemplu, o substituţie la aminoacidul din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E, şi/sau una sau mai multe mutaţii rezistente la inhibitor RET enumerate în Tabelele 3 şi 4), care include administrarea unui compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, înainte, în timpul, sau după administrarea unui alt medicament anticancer (de exemplu, un al doilea inhibitor al kinazei RET).

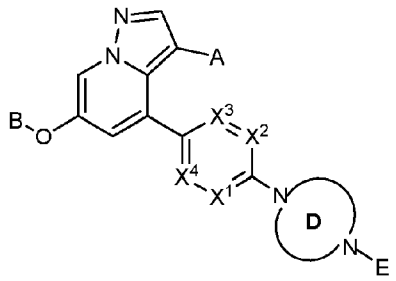
De asemenea este prevăzut un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui individ cu un cancer asociat cu RET care include administrarea unui compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, înainte, în timpul, sau după administrarea unui alt medicament anticancer (de exemplu, un prim inhibitor al kinazei RET).

În afară de cazul când s-a definit altfel, toţi termenii tehnici şi ştiinţifici utilizaţi în acest document au aceeaşi semnificaţie ca cea înţeleasă de obicei de cineva având calificare obişnuită în domeniul de care aparţine această invenţie. Metodele şi materialele sunt descrise în acest document pentru utilizare în prezenta invenţie; pot fi de asemenea utilizate şi alte metode şi materiale adecvate, cunoscute in domeniu.

Alte caracteristici şi avantaje ale invenţiei vor fi evidente din următoarea descriere detaliată şi figuri, şi din revendicări.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENŢIEI

In acest document este furnizat un compus cu Formula **I:**



I

şi săruri acceptabile farmaceutic şi solvaţi ai acestuia, în care:
X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF, CCH_3 sau N, in care zero, unu sau doi dintre X^1, X^2, X^3 şi X^4 este N;
A este H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropil, -CH_2CN sau -$CH(CN)CH_3$;
B este
(a) hidrogen,
(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,
(c) hidroxialchil C2-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor sau un inel cicloalchiliden C3-C6,
(d) dihidroxialchil C3-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
(e) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,
(f) (R^1R^2N)alchil C1-C6- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH şi în care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);
(g) $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alchil C1-C6 selectaţi în mod independent;
(h) (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,
(i) ($hetCic^a$)alchil C3-C6-,
(j) $hetCic^a$-,
(k) cicloalchil C3-C6-, in care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,
(l) (alchil C1-C4)C(=O)O-alchil C1-C6-, în care fiecare din porţiunile alchil C1-C4 şi alchil C1-C6 este substituit opţional şi în mod independent cu 1-3 fluor, sau
(m) (R^1R^2N)C(=O)alchil C1-C6-, in care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);
$hetCic^a$- este un inel heterociclic cu 4-6 membri care are 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alchil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, şi fluoro, sau în care $hetCic^a$ este substituit cu oxo;
Inel D este (i) un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot in inel, (ii) un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom in inel care este oxigen, (iii) un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, sau (iv) un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel, în care fiecare din inelele menţionate este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo;
E este
(a) hidrogen,
(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,
(c) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,
(d) (alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un substituent R^gR^hN- in care R^g şi R^h sunt in mod independent H sau alchil C1-C6,
(e) (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor,
(f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,
(g) (cicloalchil C3-C6)C(=O)-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alchil C1-C6, alcoxi C1-C6, OH, şi

(alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, sau cicloalchilul menţionat este substituit cu un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O,
(h) Ar^1-alchil C1-C6-,
(i) Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mR^nN- sau R^mR^nN-CH_2-, in care fiecare R^m şi R^n este in mod independent H sau alchil C1-C6,
(j) $hetAr^2$alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor,
(k) $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6,
(l) $hetAr^2C(=O)$-,
(m) $hetCic^1C(=O)$-,
(n) $hetCic^1$alchil C1-C6-,
(o) $R^3R^4NC(=O)$-,
(p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$-,
(q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-,
(r) (alchil C1-C6)SO_2-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor,
(s) Ar^1SO_2-,
(t) $hetAr^2SO_2$-,
(u) N-(alchil C1-C6)piridinonil,
(v) $Ar^1C(=O)$-;
(w) Ar^1O-C(=O)-,
(x) (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C6)C(=O)-,
(y) (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C6)SO_2-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor,
(z) Ar^1(alchil C1-C6)SO_2-,
(aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-,
(bb) $hetCic^1CH_2C(=O)$-,
(cc) $hetAr^2$, sau
(dd) cicloalchil C3-C6;
Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H, alchil C1-C6, (R^pR^qN)alcoxi C1-C6- in care R^p şi R^q sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, şi ($hetAr^a$)alchil C1-C6- in care $hetAr^3$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel, sau Ar^1 este un inel fenil fuzionat la un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O;
$hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi in inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S sau un inel heteroaril biciclic cu 9-10 membri avand 1-3 atomi de azot din inel, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- şi cicloalchil C3-C6;
$hetCic^1$ este un inel heterociclic saturat cu 4-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S în care respectivul inel heterociclic este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alcoxi C1-C6 şi halogen;
R^3 este H sau Alchil C1-C6; şi
R^4 este alchil C1-C6.

Pentru denumirile chimice complexe folosite in acest document, gruparea substituent este denumită înaintea grupării la care se ataşează. De exemplu, metoxietil cuprinde o catenă principală de etil cu un substituent metoxi.

Termenul „halogen" înseamnă -F (la care uneori se face referire in acest document ca „fluoro" sau „fluor"), -Cl, -Br şi -I.

Termenii „alchil C1-C3 ", „alchil C1-C6", „alchil C2-C6" şi „alchil C3-C6" aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la radicali de hidrocarbură monovalenţi cu catenă saturată liniară sau ramificată din unu până la trei, unu până la şase, doi până la şase, sau respectiv trei până la şase atomi de carbon,. Exemplele includ, metil, etil, 1-propil, izopropil, 1-butil, izobutil, *sec*-butil, *terţ*-butil, 2-metil-2-propil, pentil, neopentil, şi hexil.

Termenul „alcoxi C1-C6" aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alcoxi monovalent cu catenă saturată liniară sau ramificată din unu până la şase atomi de carbon,

in care radicalul este pe atomul de oxigen. Exemplele includ metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi şi *terţ*-butoxi.

Termenii „(alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-“ şi „(alcoxi C1-C6)alchil C2-C6-“ aşa cum s-au utilizat în acest document se referă la radicali monovalenţi cu catenă saturată liniară sau ramificată de unu până la şase atomi de carbon sau respectiv doi până la şase atomi de carbon, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare (alcoxi C1-C6) aşa cum s-a definit in acest document. Exemplele includ metoximetil (CH_3OCH_2-) şi metoxietil ($CH_3OCH_2CH_2$-).

Termenii „hidroxialchil C1-C6-“ şi „hidroxialchil C2-C6-“ aşa cum s-au utilizat in acest document se referă la radicali alchil monovalenţi cu catenă saturată liniară sau ramificată de unu până la şase sau doi până la şase atomi de carbon, respectiv, în care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare hidroxi.

Termenul „dihidroxialchil C3-C6-“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil monovalent cu catenă saturată liniară sau ramificată de unu până la şase atomi de carbon, in care doi dintre atomii de carbon sunt substituiţi cu o grupare hidroxi.

Termenii “(R^1R^2N)alchil C1-C6-“ şi “(R^1R^2N)alchil C2-C6-“ aşa cum s-au utilizat in acest document se referă la un radical alchil C1-C6 sau respectiv C2-C6, , aşa cum s-au definit in acest document, in care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare R^1R^2N-, in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit in acest document.

Termenul „$hetAr^1$alchil C1-C6-“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 aşa cum s-a definit in acest document, in care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare $hetAr^1$, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit in acest document.

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

Termenii „(cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-“ şi „(cicloalchil C3-C6)alchil C1-C6-aşa cum s-au utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C3 sau respectiv C1-C6, aşa cum s-au definit in acest document, in care unul dintre atomii de carbon este substituit cu un inel cicloalchil C3-C6 aşa cum s-a definit in acest document.

Termenul „inel cicloalchiliden C3-C6“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un inel carbociclic divalent de trei până la şase atomi de carbon. Sufixul „ilidin“ se referă la un radical bivalent derivat dintr-o hidrocarbură saturată prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la acelaşi atom de carbon.

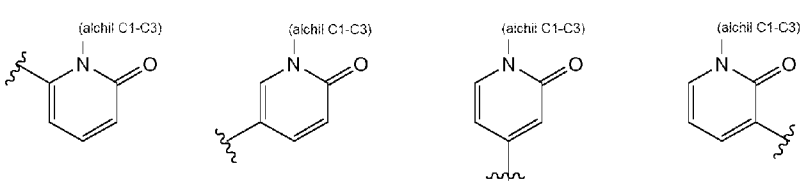
Termenul “($hetCic^a$)alchil C3-C6-“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C3 aşa cum s-a definit in acest document, in care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare $hetCic^a$, in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit in acest document.

Termenul „Ar^1alchil C1-C6-“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 aşa cum s-a definit in acest document, in care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare Ar^1 , in care Ar^1 este aşa cum s-a definit in acest document.

Termenul „$hetAr^2$alchil C1-C6-“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un radical alchil C1-C6 aşa cum s-a definit in acest document, in care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare $hetAr^2$, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit in acest document.

Termenul 'hetCic[1]alchil C1-C6-“ aşa cum s-a utilizat in acest document se referă la un radical alchil C1-C6 aşa cum s-a definit in acest document, in care unul dintre atomii de carbon este substituit cu o grupare $hetCic^1$, in care $hetCic^1$ este aşa cum s-a definit in acest document.

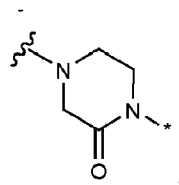
Termenul „N-(alchil C1-C6)piridinonil“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un inel de piridin-2(1H)-onă în care atomul de azot din inel este substituit cu un substituent alchil C1-C6, şi în care radicalul poate fi pe oricare din atomii inelului de carbon altul decât carbonul care poartă gruparea oxo. Exemplele includ structurile:



Termenul „heterospirociclic“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare având două inele îmbinate de către o legătură spirociclică printr-un atom de carbon, in care fiecare inel are 4 până la 6 atomi în inel (cu un atom de carbon în inel care este comun pentru ambele inele), şi în care doi din atomii inelului sunt atomi de azot.

Termenul „oxo“ sau „ grupare oxo “ aşa cum s-a utilizat în acest document înseamnă un oxigen care este dublu legat la un atom de carbon, adică, =O. De exemplu, într-o realizare in care

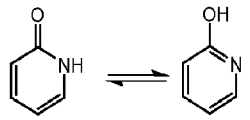
se face referire la Inel D, un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel poate fi, de exemplu, un inel piperazinil care este substituit cu o grupare oxo (de exemplu, un inel piperazinonil), care poate fi reprezentat prin structura:



.

Termenul „compus" aşa cum s-a utilizat în acest document se înţelege că include toţi stereoizomerii, izomerii geometrici, tautomerii, şi izotopii cu structurile reprezentate. Compuşii din acest document identificaţi prin denumire sau structură ca o formă tautomeră particulară se intenţionează să includă alte forme tautomere în afară de cazul când s-a specificat altfel.

Termenul „tautomer" aşa cum s-a utilizat in acest document se referă la compuşi ale căror structuri diferă în mod deosebit prin aranjamentul atomilor, dar care există în echilibru uşor şi rapid, şi trebuie să se înţeleagă că compuşii furnizaţi în acest document pot fi reprezentaţi ca tautomeri diferiţi, şi când compuşii au forme tautomere, denumirea compuşilor nu exclude nici un tautomer. Exemplele de tautomerizări includ, dar nu sunt limitate la, tautomerizări ceto-la-enol; amidă-la-imidă; lactamă-la-lactimă; enamină-la-imină; şi enamină-la o-enamină (diferită). Un exemplu specific de tautomerizare fenol-ceto este interconversia tautomerilor piridin-2-ol şi piridin-2(1H)-onă, de exemplu:



.

Se va aprecia că anumiţi compuşi furnizaţi în acest document pot conţine unul sau mai mulţi centri de asimetrie şi pot fi prin urmare preparaţi şi izolaţi într-un amestec de izomeri, un amestec racemic, sau intr-o formă enantiomeră pură.

În anumite realizări cu Formula **I**, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF sau CCH_3. În anumite realizări, fiecare din X^1, X^2, X^3 şi X^4 este CH.

În anumite realizări cu Formula **I**, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF sau CCH_3 sau N, in care unul din X^1, X^2, X^3 şi X^4 este N şi restul sunt în mod independent CH, CF sau CCH_3. În anumite realizări cu Formula **I**, X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH sau CF. În anumite realizări, X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. În anumite realizări, X^1 este N, X^2 este CF, şi X^3 şi X^4 sunt CH.

În anumite realizări cu Formula **I**, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF sau CCH_3 sau N, in care doi din X^1 , X^2, X^3 şi X^4 sunt N. În anumite realizări cu Formula **I**, X^1 şi X^3 sunt N şi X^2 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF sau CCH_3. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N şi X^2 şi X^4 sunt CH. În anumite realizări cu Formula **I**, X^1 şi X^2 sunt N şi X^1 şi X^4 sunt in mod independent CH sau CF. În anumite realizări cu Formula **I**, X^1 şi X^2 sunt N şi X^1 şi 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 CH_3-.

În anumite realizări cu Formula **I,** A este CH_3CH_2-.

În anumite realizări cu Formula **I,** A este ciclopropil.

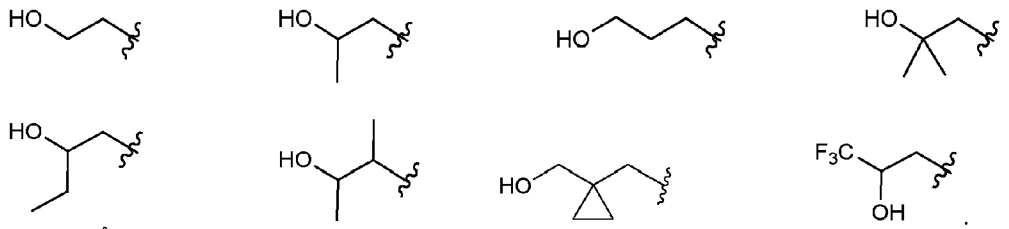
În anumite realizări cu Formula **I,** A este -CH_2CN.

În anumite realizări cu Formula **I,** A este -$CH(CN)CH_3$.

În anumite realizări cu Formula **I,** B este hidrogen.

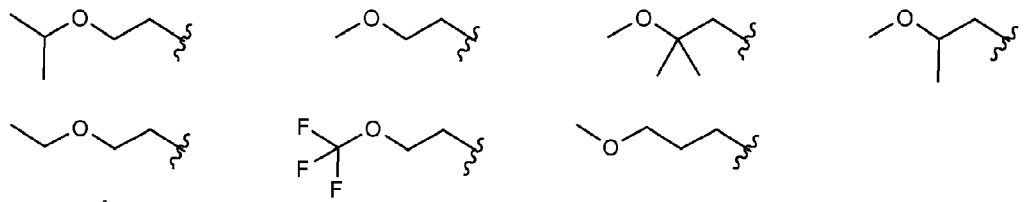
În anumite realizări cu Formula **I,** B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor. Exemplele nelimitative includ metil, etil, propil, izopropil, izobutil, 2-metilbutil, 2-etilbutil, 2,2-dimetilpropil, difluorometil, 2,2-difluoroetil, şi 2,2,2-trifluoroetil.

În anumite realizări cu Formula **I,** B este hidroxialchil C2-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor sau un inel cicloalchiliden C3-C6. În anumite realizări cu Formula **I,** B este hidroxialchil C2-C6-, în care porţiunea alchil este nesubstituită. Exemplele nelimitative includ structurile:

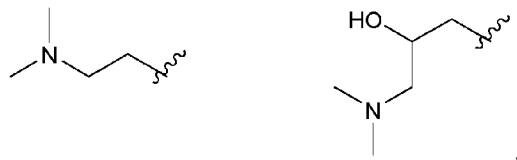


În anumite realizări cu Formula **I,** B este dihidroxialchil C3-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. În anumite realizări cu Formula **I,** B este dihidroxialchil C3-C6-. Un exemplu nelimitativ include 2,3-dihidroxipropil.

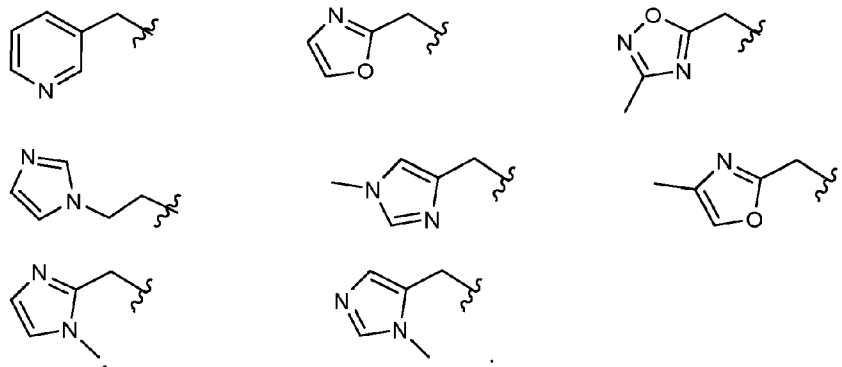
În anumite realizări cu Formula **I,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. În anumite realizări cu Formula **I,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C2-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Exemplele nelimitative includ structurile:



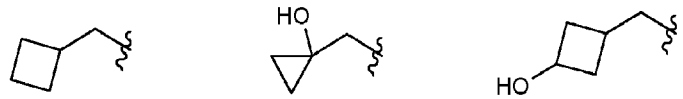
În anumite realizări cu Formula **I,** B este (R^1R^2N)alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH şi R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). În anumite realizări cu Formula **I,** B este (R^1R^2N)alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH şi R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C2-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). În anumite realizări cu Formula **I,** B este (R^1R^2N)Alchil C1-C6- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH şi R^1 şi R^2 sunt selectaţi în mod independent dintre substituenţii alchil C1-C6. Exemplele nelimitative cand B este (R^1R^2N)alchil C1-C6- includ structurile



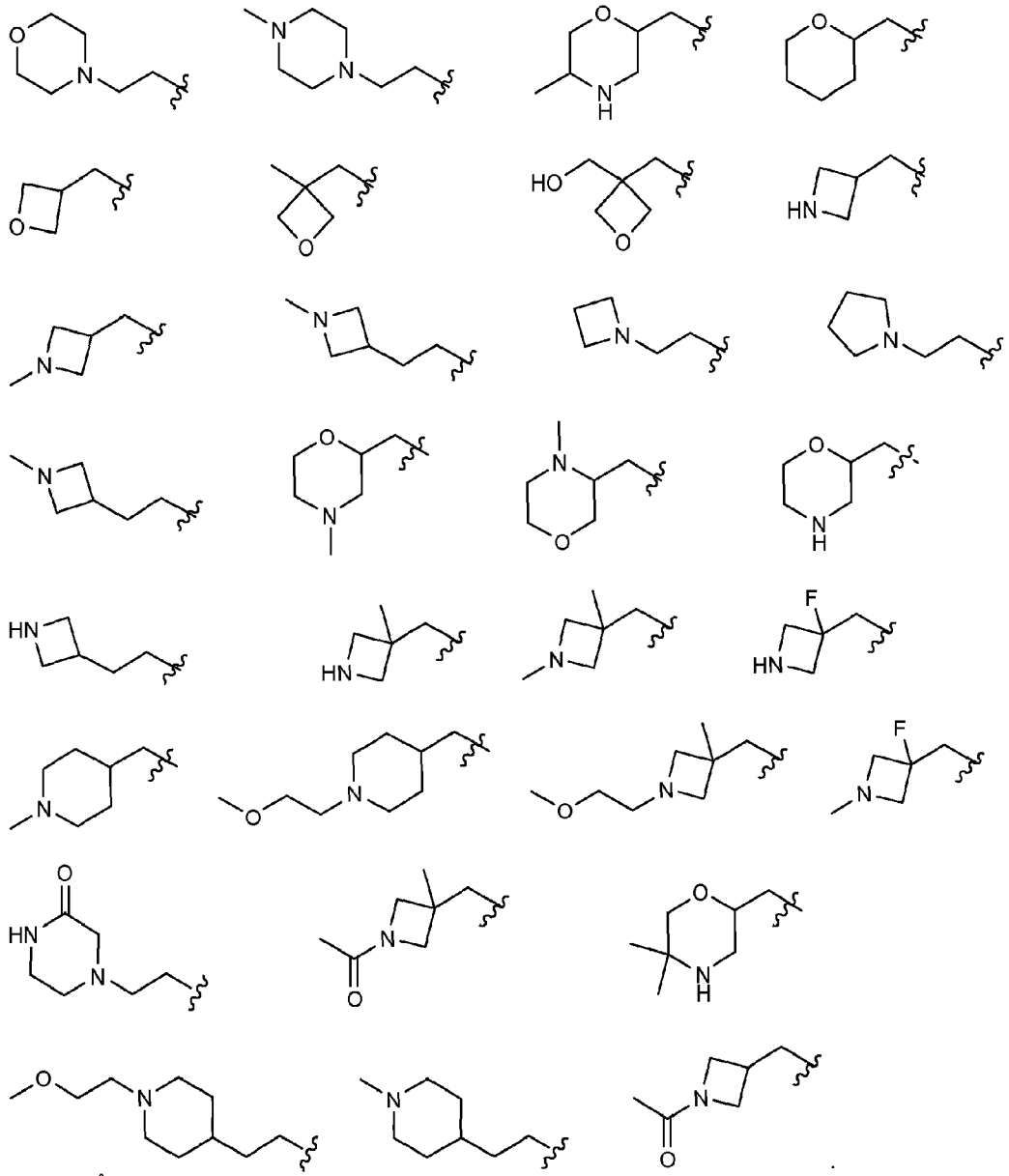
În anumite realizări cu Formula **I,** B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alchil C1-C6 selectaţi în mod independent. În anumite realizări, $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu alchil C1-C6. Exemplele nelimitative de $hetAr^1$-alchil C1-C3- includ structurile:



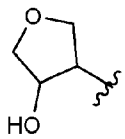
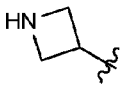
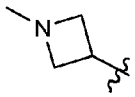
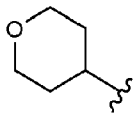
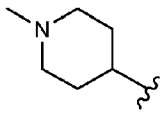
În anumite realizări cu Formula **I,** B este (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3- in care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH. Exemplele nelimitative includ structurile:



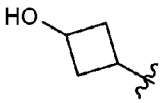
În anumite realizări cu Formula **I,** B este (hetCic[a])alchil C3-C6-, in care hetCic[a] este un inel heterociclic cu 4-6 membri care are 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alchil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- şi fluoro, sau în care hetCic[a] este substituit cu oxo. Exemplele nelimitative includ structurile:



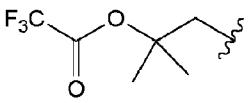
În anumite realizări cu Formula **I,** B este hetCic[a], in care hetCic[a] este un inel heterociclic cu 4-6 membri care are 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alchil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- şi fluoro, sau în care hetCic[a] este substituit cu oxo. In anumite realizări, hetCic[a] este substituit opţional cu OH sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Exemplele nelimitative includ structurile:

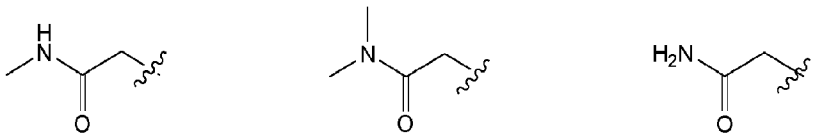
În anumite realizări cu Formula **I,** B este cicloalchil C3-C6-, in care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH. Un exemplu nelimitativ este structura:



În anumite realizări cu Formula **I,** B este (alchil C1-C4)C(=O)O-alchil C1-C6-substituit opţional cu 1-3 fluor. Un exemplu nelimitativ este structura:



În anumite realizări cu Formula **I**, B este (R^1R^2N)C(=O)alchil C1-C6- in care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Exemplele nelimitative includ structurile:

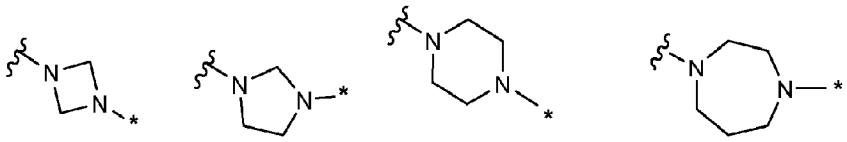


Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un (i) inel heterociclic saturat cu 4-7 membri avand doi atomi de azot in inel, (ii) un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, (iii) un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, sau (iv) un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, in care fiecare din inelele menţionate este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau C1-C3 alcoxi care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo.

Aşa cum s-a utilizat in acest document, exprimarea „avand doi atomi de azot in inel“ cand se face referire la Inel D înseamnă că cei doi atomi de azot din Inel D sunt cei doi atomi de azot din inel arătaţi în Formula **I,** in care unul dintre atomii de azot ai inelului este legat de inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi celălalt atom de azot din inel este legat la gruparea E.

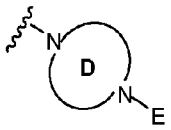
Intr-o realizare, Inel D este a (i) un inel heterociclic cu 4-7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel, (ii) un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, (iii) un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, sau (iv) un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, in care fiecare din inelele menţionate este nesubstituit.

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate in mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Aşa cum s-a utilizat in acest document, exprimarea „avand doi atomi de azot in inel“ cand Inel D este un inel heterociclic monociclic cu 4-7 membri saturat înseamnă că atomii de azot din inelul menţionat sunt cei doi atomi de azot arătaţi în Inelul D din Formula **I,** adică, Inelul D poate fi reprezentat prin structurile:



în care linia ondulată indică punctul de atașare la inelul care cuprinde X^1, X^2, X^3 și X^4, și asteriscul indică punctul de atașare la gruparea E, în care Inelul D este substituit opțional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 6 membri saturat nesubstituit avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri având doi atomi de azot în inel în care inelul menționat este substituit cu oxo. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel in care inelul menționat este substituit cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel in care inelul menționat este substituit cu un inel ciclopropilidin C3-C6. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri având doi atomi de azot în inel în care inelul menționat este substituit cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot în inel în care inelul menționat este substituit cu alchil C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 7 membri saturat avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menționat este nesubstituit.

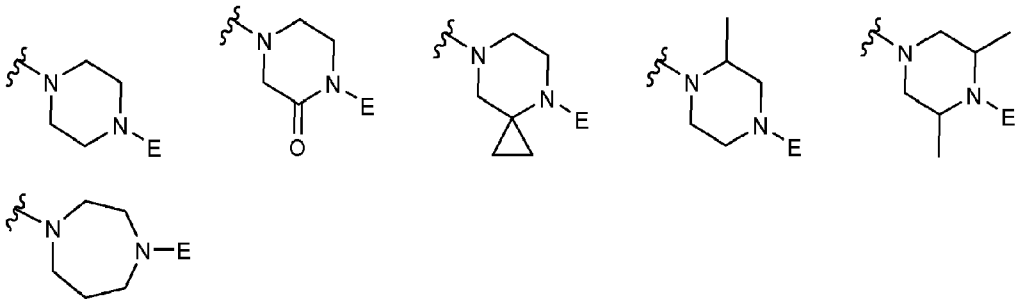
Intr-o realizare cand Inel D este un inel heterociclic cu 6-7 membri saturat avand doi atomi de azot în inel, Inel D și porțiunea E din Formula **I,** care este,



poate fi reprezentat prin structurile:



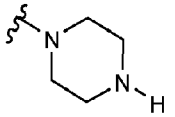
în care linia ondulată indică punctul de atașare la inelul care cuprinde X^1, X^2, X^3 și X^4, in care Inelul D este substituit opțional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu oxo. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu un inel ciclopropilidin C3-C6. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu oxo. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opțional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri având doi atomi de azot în inel în care inelul menționat este substituit cu una până la patru grupări alchil C1-C3 care sunt substituite opțional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit, sau inel D este substituit cu una până la patru grupări alchil C1-C3 selectate in mod independent (din care fiecare este substituită opțional cu 1-3 fluor), sau Inel D este substituit cu un inel ciclopropilidin C3-C6, sau Inel D este substituit cu oxo. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 7 membri saturat având doi atomi de azot în inel, în care inelul menționat este nesubstituit. Exemplele de inele D heterociclice cu 6 și 7 membri saturate includ structurile:



Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 6-7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu oxo. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu un inel ciclopropilidinic. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu una sau două grupări alchil C1-C3, de exemplu una sau două grupări metil.

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot in inel, in care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (a) hidrogen, (c) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-substituit opţional cu 1-3 fluor, (d) (alchil C1-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor, (e) (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) (cicloalchil C3-C6)C(=O)- in care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- sau un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O, (h) Ar^1alchil C1-C6-, (i) Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6, (j) $hetAr^2$alchil C1-C6-, in care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, (k) $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- in care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6, (1) $hetAr^2C(=O)$-, (m) $hetCic^1C(=O)$-, (n) $hetCic^1$alchil C1-C6- (o) $R^3R^4NC(=O)$-, sau (cc) $hetAr^2$, in care Ar^1, $hetAr^2$, $hetCic^1$, R^3 şi R^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 6-7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 6-7 membri saturat, in care Inelul D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este un inel cu 6 membri saturat. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu oxo. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu un inel ciclopropilidinic. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu una sau două grupări alchil C1-C3, de exemplu una sau două grupări metil.

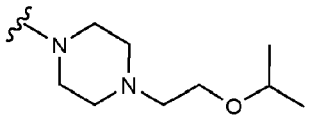
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este hidrogen. Într-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



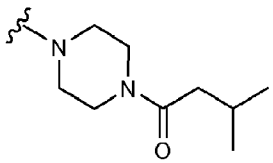
.

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare,

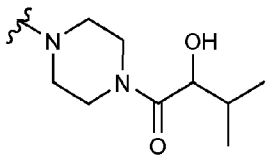
Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



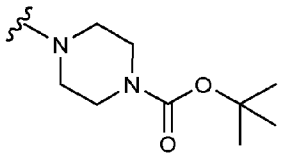
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alchil C1-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



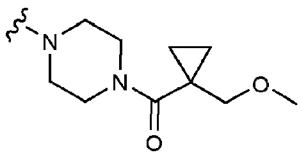
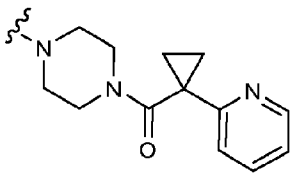
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate in mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



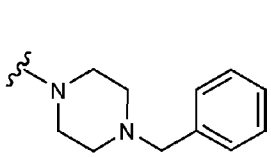
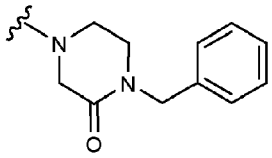
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alcoxi C1-C6)C(=O)-. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



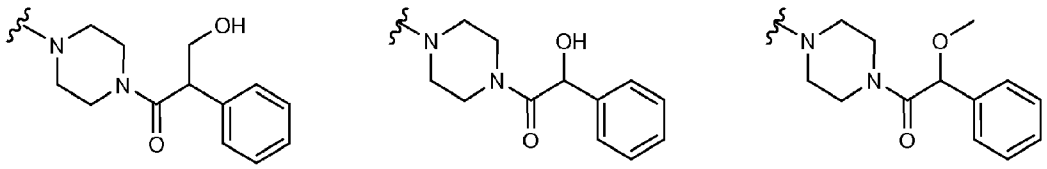
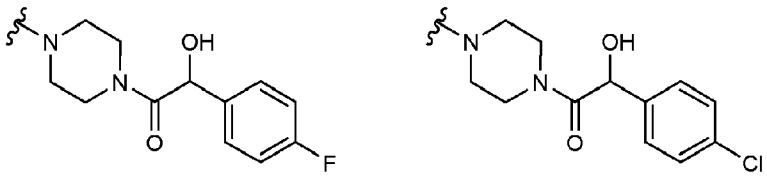
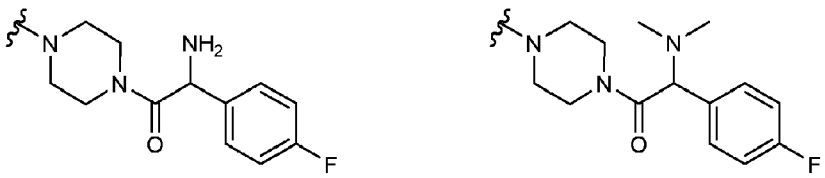
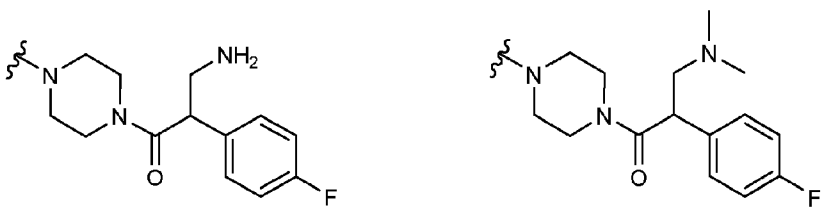
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (cicloalchil C3-C6)C(=O)- în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- sau un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O, de exemplu piridinil. Într-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

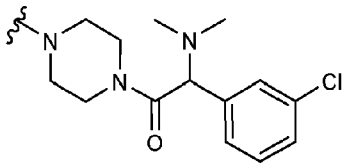
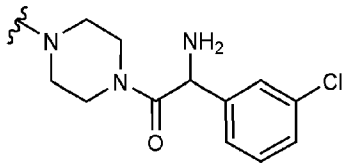
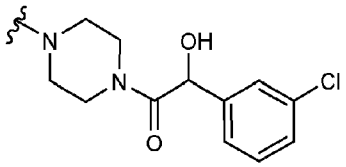



Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Ar^1alchil C1-C6-, in care Ar^1 este cum s-a definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu oxo. Intr-o realizare, Ar^1 este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

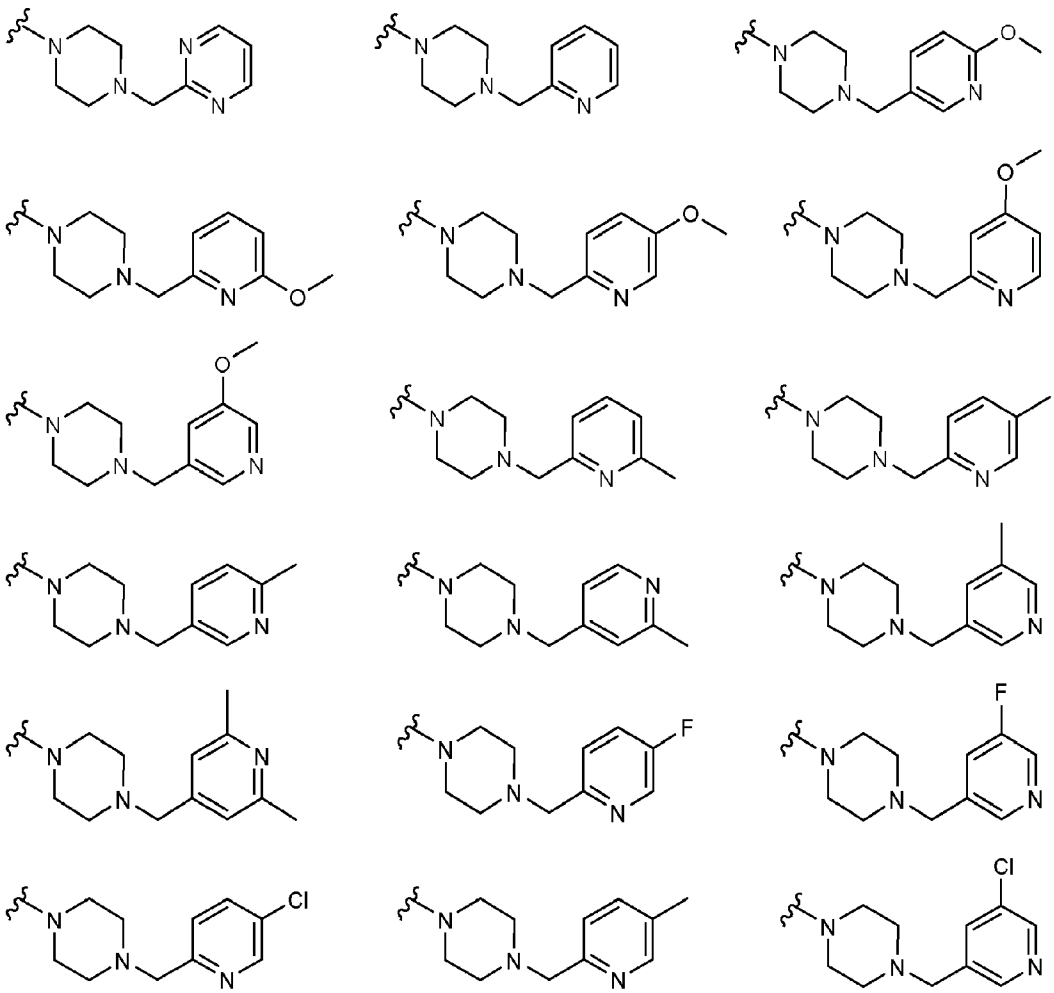



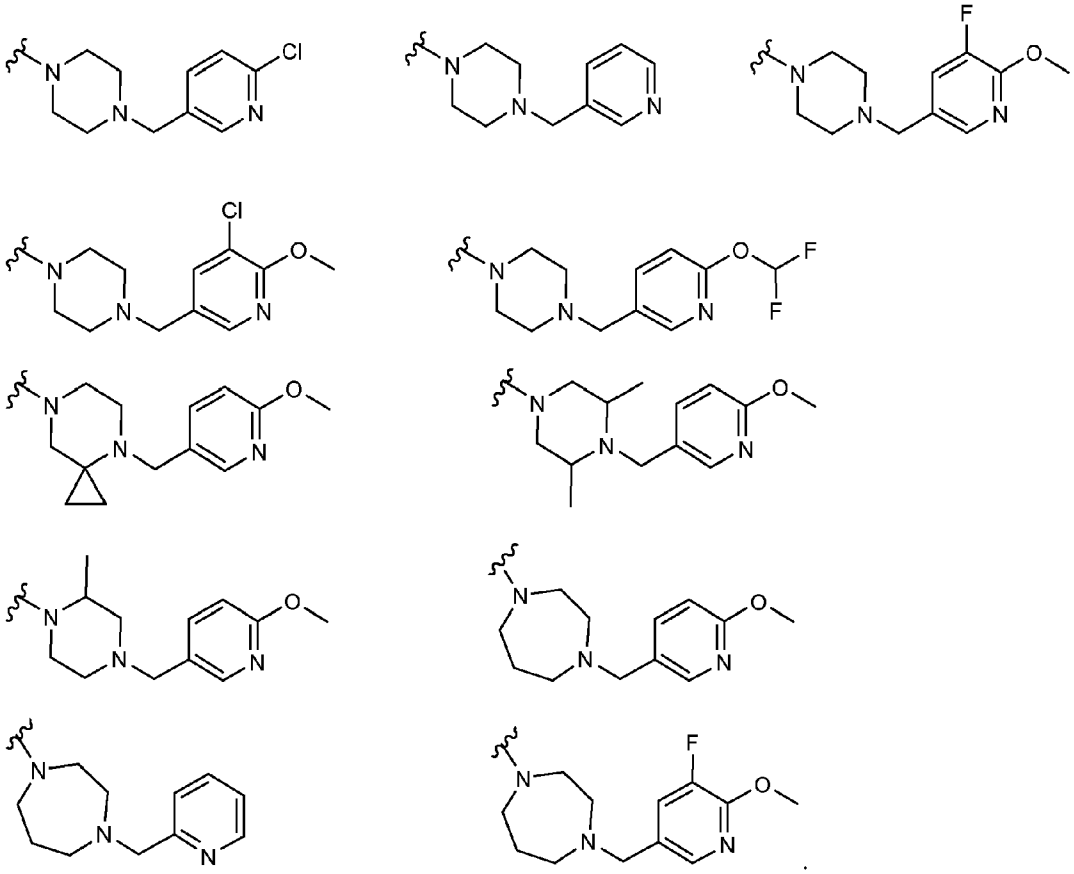
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6, alcoxi C1-C6, R^mR^nN- sau R^mR^nN-CH_2-, in care fiecare R^m şi R^n este in mod independent H sau alchil C1-C6, şi Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Ar^1 este nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulţi halogeni. Exemplele nelimitative includ structurile:

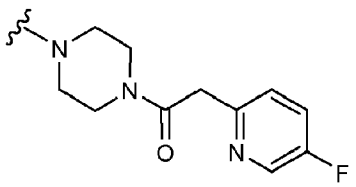




Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot in inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este hetAr^{2}alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, şi în care hetAr^2 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 6-7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este substituit cu un inel ciclopropilidinic. Intr-o realizare, hetAr^2 este un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel. Intr-o realizare, hetAr^2 este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, hetAr^2 este un inel heteroaril cu 6 membri care are 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi in mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Exemplele nelimitative includ structurile:



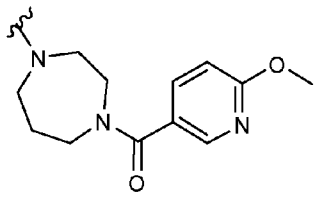


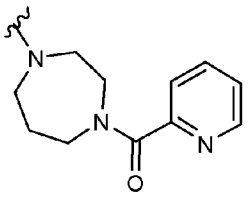
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6, şi în care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, porţiunea alchil din $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- este nesubstituită. Într-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi halogeni. Un exemplu nelimitativ include structura:



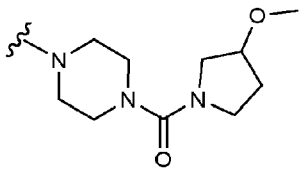
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2C(=O)$- in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 6-7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel, in care Inelul D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu 7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel, in care Inelul D este nesubstituit. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit

opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel şi este substituit opţional cu alcoxi C1-C6. Exemplele nelimitative includ structurile:

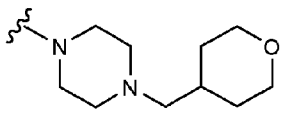




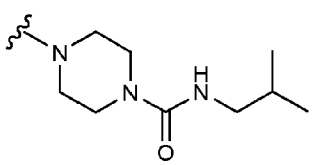
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot in inel, in care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetCic^1C(=O)$- in care $hetCic^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare $hetCic^1$ este un inel heterociclic saturat cu 4-6 membri care are un atom de azot in inel, in care respectivul inel heterociclic este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alcoxi C1-C6 selectaţi în mod independent. Un exemplu nelimitativ include structura:



Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetCic^1$alchil C1-C6- in care $hetCic^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare $hetCic^1$ este un inel heterociclic saturat cu 4-6 membri care are un atom de oxigen in inel. Intr-o realizare, $hetCic^1$ este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:

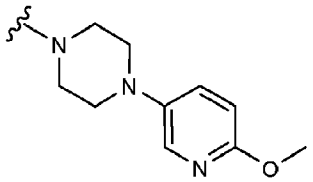


Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot in inel, in care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $R^3R^4NC(=O)$- in care R^3 şi R^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:

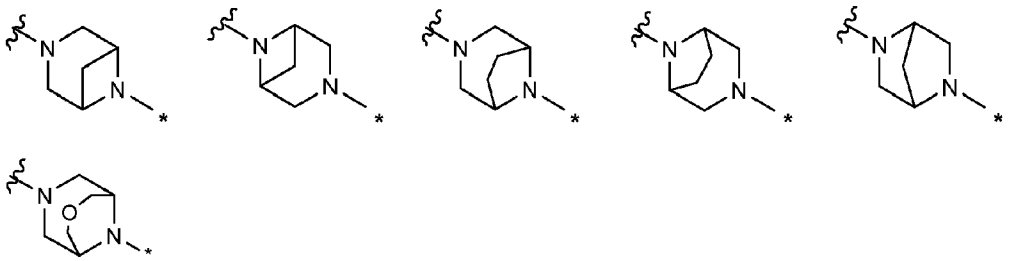


Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot în inel, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2$, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic saturat cu 6 membri avand doi atomi de azot in inel, in care Inelul D este nesubstituit. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heterociclic cu 5-6 membri

avand 1-2 atomi de azot in inel. Intr-o realizare, hetAr^2 este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, hetAr^2 este un inel cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu alcoxi C1-C6. Un exemplu nelimitativ include structura:

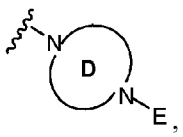


Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic cu punte cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Aşa cum s-a utilizat in acest document, exprimarea „avand doi atomi de azot in inel" cand Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat înseamnă că atomii de azot menţionaţi din inel sunt cei doi atomi de azot arătaţi în Inelul D cu Formula **I,** in care unul dintre atomii de azot ai inelului este legat de inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi celălalt atom de azot din inel este legat la gruparea E aşa cum se arată în Formula **I.** Exemplele nelimitative in care Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen includ următoarele structuri:

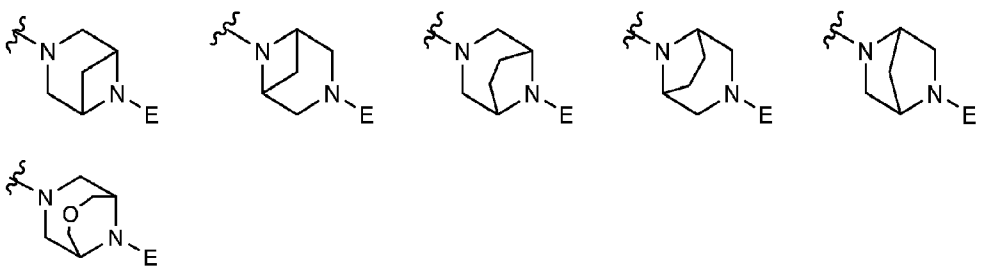


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit.

Intr-o realizare cand Inel D este un inel heterociclic cu punte cu 7-9 membri saturat avand 2-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O, Inel D şi porţiunea E din Formula **I,** care este

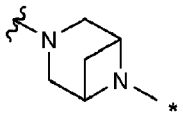


se pot reprezenta prin structurile nelimitative:



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit.

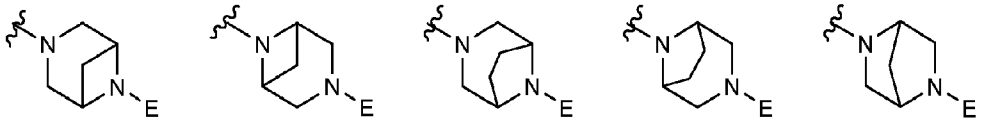
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte cu 7 membri saturat avand doi atomi de azot in inel reprezentat prin structura:

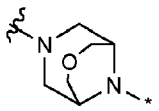


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit.

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit.

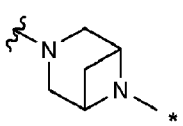
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este selectat din grupul constând din (a) hidrogen, (b) alchil C1-C6, (c) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, (d) (alchil C1-C6)C(=O)-, (e) (hidroxialchil C2-C6)C(=O)-, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) (cicloalchil C3-C6)C(=O)-, (h) Ar^1alchil C1-C6-, (i) Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- in care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6, (j) $hetAr^2$alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, (k) $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6, (1) $hetAr^2C(=O)$-, (m) $hetCic^1C(=O)$-, (o) $R^3R^4NC(=O)$-, (p) $Ar^1R^3NC(=O)$-, (q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-, (r) (alchil C1-C6)SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-. (u) N-(alchil C1-C6)piridinonil, (v) $Ar^1C(=O)$-, (w) Ar^1O-C(=O)-, (x) (cicloalchil C3-C6)$CH_2C(=O)$-, (y) (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C6)SO_2-, (z) Ar^1(alchil C1-C6)SO_2-, (aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-, (bb) $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, şi (cc) $hetAr^2$, in care Ar^1, $hetAr^2$, R^3 şi $hetCic^1$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Inel D este selectat dintre structurile





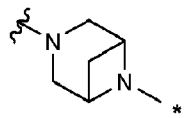
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E.

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel reprezentat prin structura:

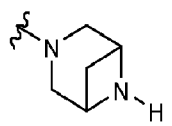


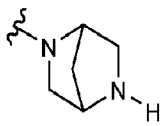
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, şi E este selectat din grupul constând din (a) hidrogen, (b) alchil C1-C6, (c) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, (d) (alchil C1-C6)C(=O)-, (e) (hidroxialchil C2-C6)C(=O)-, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) (cicloalchil C3-C6)C(=O)-, (h) Ar^1alchil C1-C6-, (i) Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6, (j) $hetAr^2$alchil C1-C6-, in care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, (k) $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6, (1) $hetAr^2C(=O)$-, (m) $hetCic^1C(=O)$-, (o) $R^3R^4NC(=O)$-, (p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$-, (q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-, (r) (alchil C1-C6)SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-, (u) N-(alchil C1-C6)piridinonil, (v) $Ar^1C(=O)$-, (w) Ar^1O-C(=O)-, (x) (cicloalchil C3-C6)$CH_2C(=O)$-, (y) (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C6)SO_2-, (z) Ar^1(alchil C1-C6)SO_2-, (aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-, (bb) $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, şi (cc) $hetAr^2$, in care Ar^1, $hetAr^2$, R^3 şi $hetCic^1$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit.

Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este H. Într-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

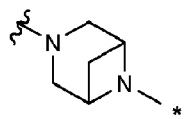


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

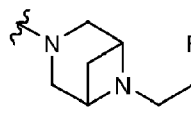


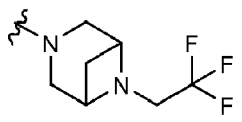


Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



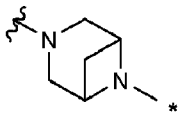
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:



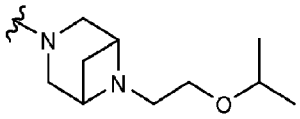


Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o

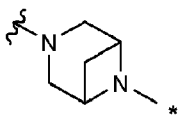
grupare oxo, şi E este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



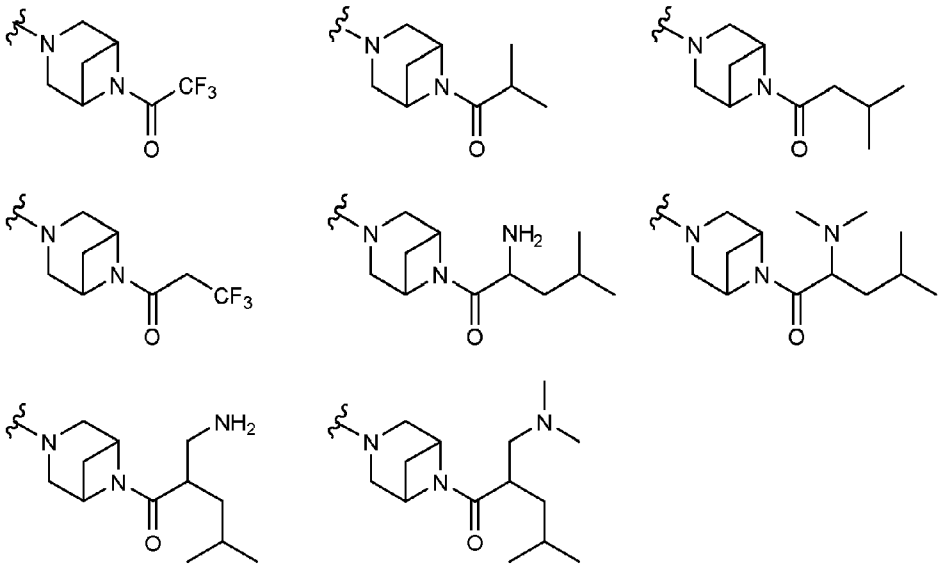
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:



Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un substituent R^gR^hN- in care R^g şi R^h sunt in mod independent H sau alchil C1-C6. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

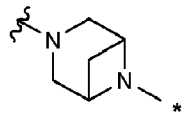


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

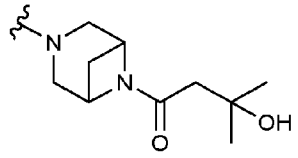


Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom in inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare,

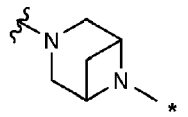
Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

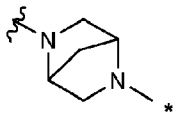


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:

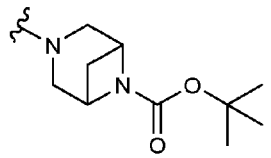


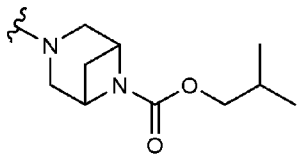
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alcoxi C1-C6)C(=O)-. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structurile:

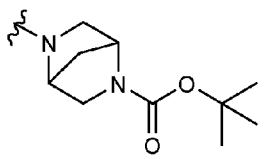




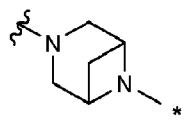
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:



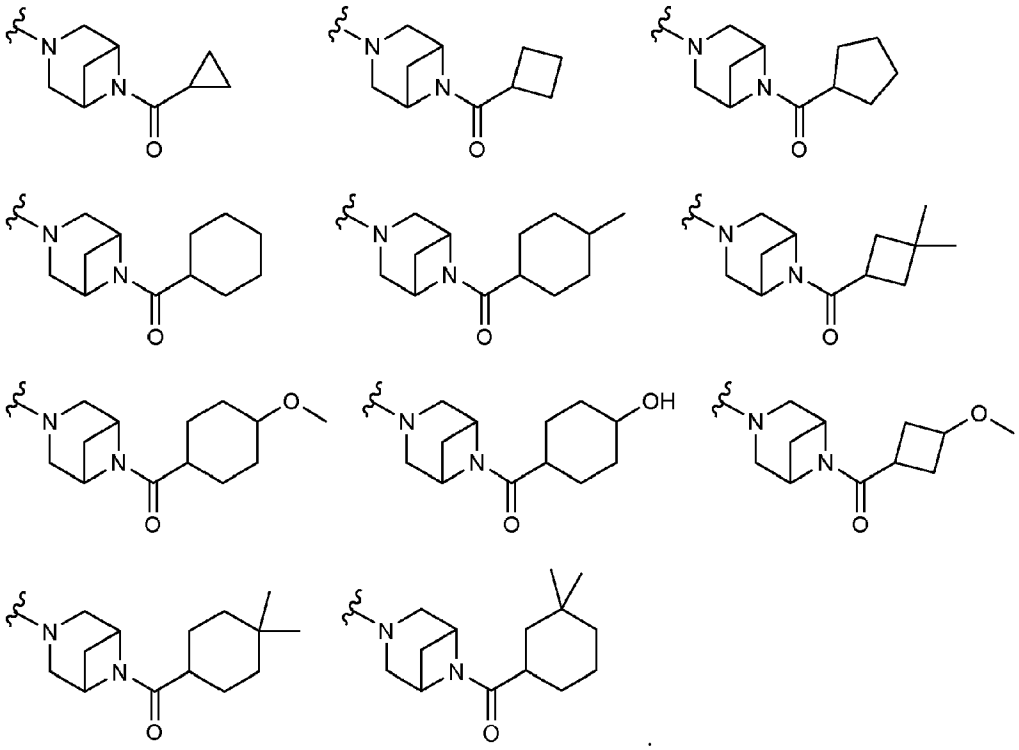




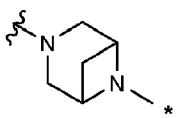
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este cicloalchil C3-C6)C(=O)- în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alchil C1-C6, alcoxi C1-C6, OH, şi (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, sau cicloalchilul menţionat este substituit cu un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O. Într-o realizare, E este cicloalchil C3-C6)C(=O)- în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alchil C1-C6, alcoxi C1-C6, OH, şi (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



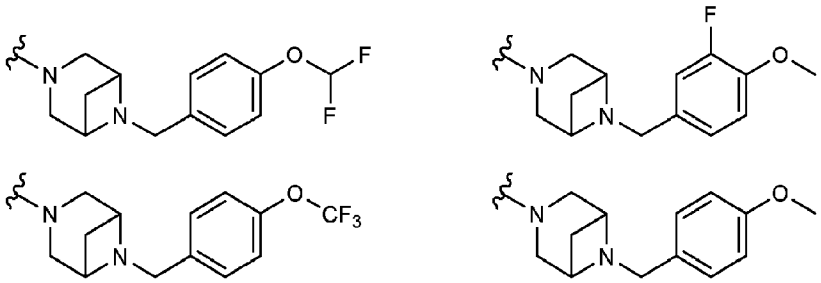
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

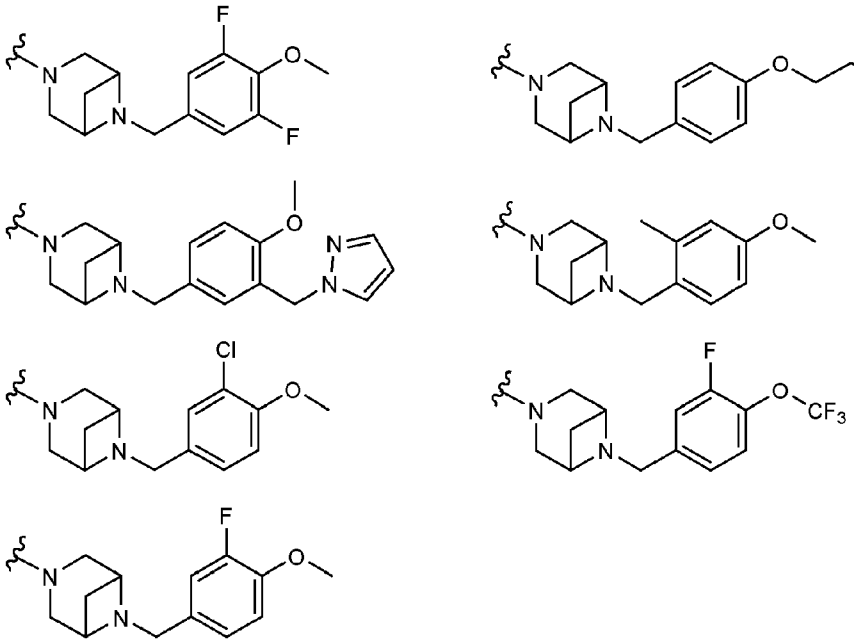


Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Ar^1alchil C1-C6-, in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, E este Ar^1alchil C1-C6- in care Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), (R^pR^qN)Alcoxi C1-C6- in care R^p şi R^q sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, şi (hetAr^a)alchil C1-C6- in care hetAr^a este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare Inel D este reprezentat prin structura:

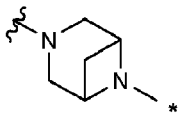


in care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

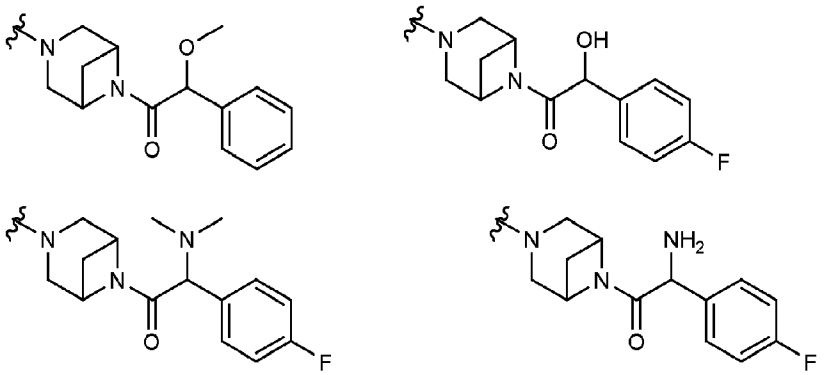


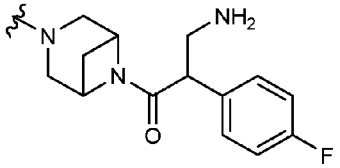
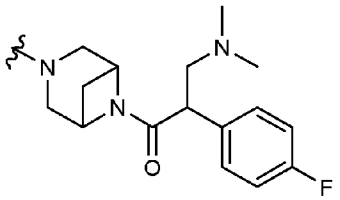


Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate in mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6, alcoxi C1-C6, R^mR^nN- sau R^mR^nN-CH_2-, in care fiecare R^m şi R^n este in mod independent H sau alchil C1-C6, şi Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare, Ar^1 este fenil care este nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulţi halogeni. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

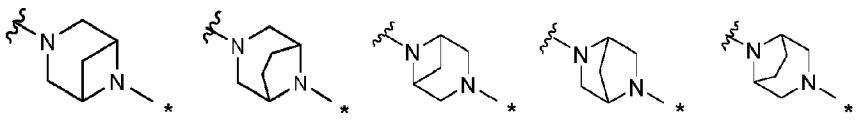


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

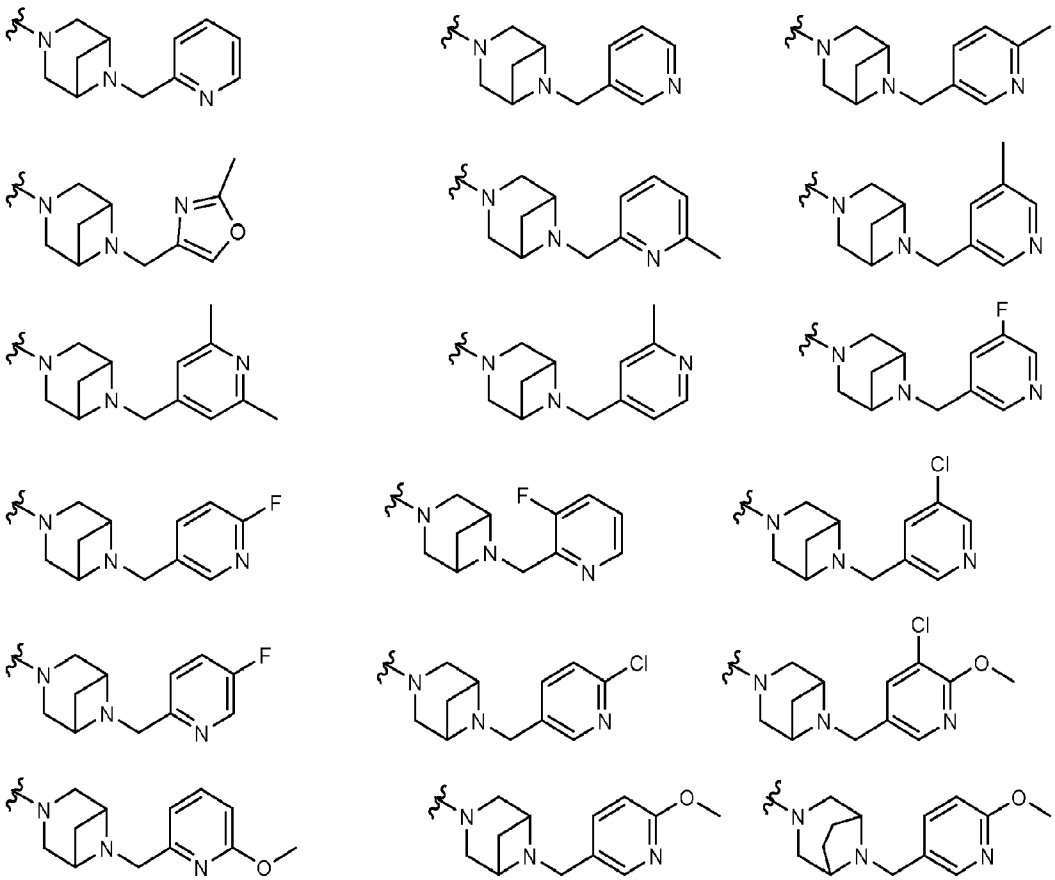


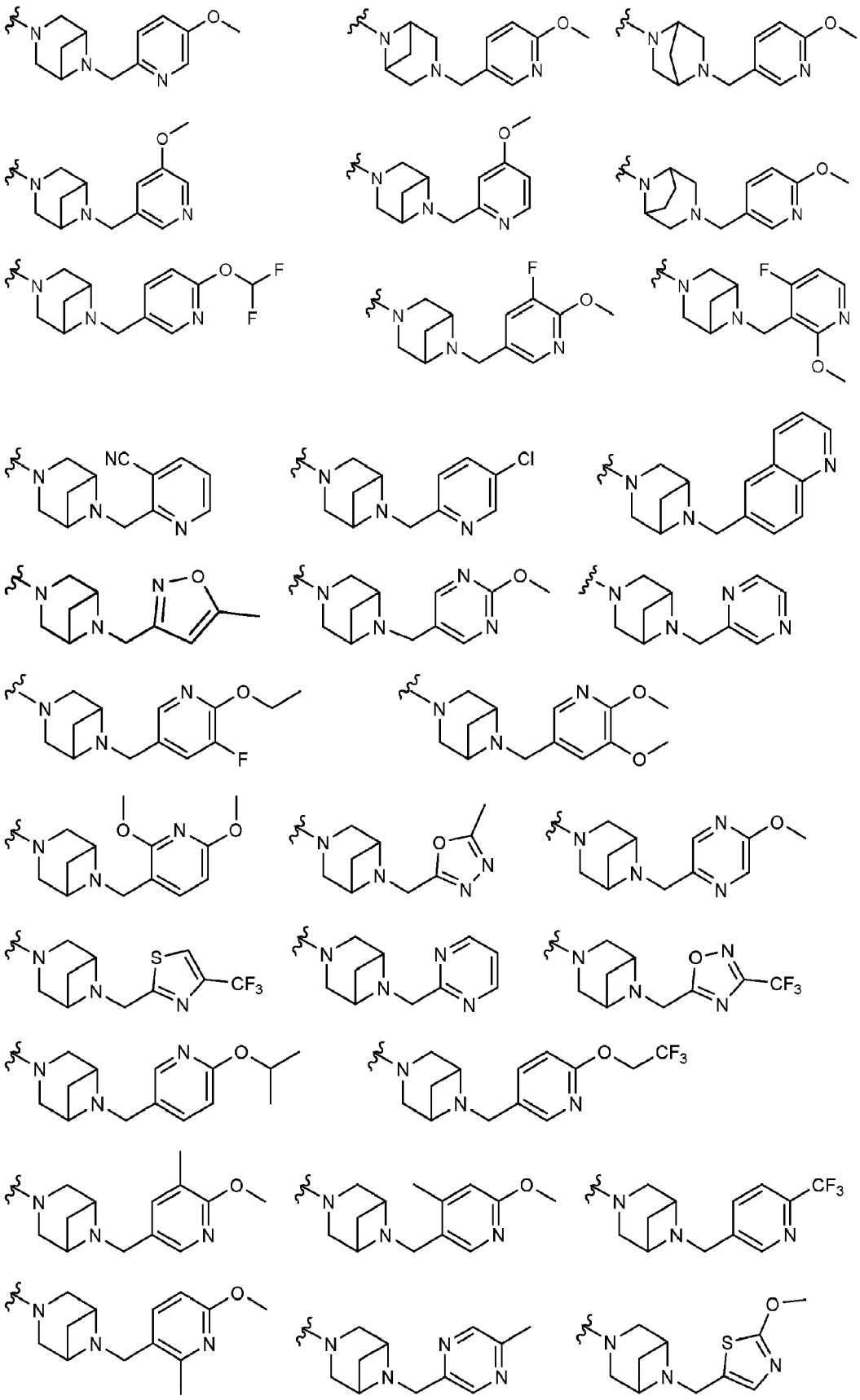



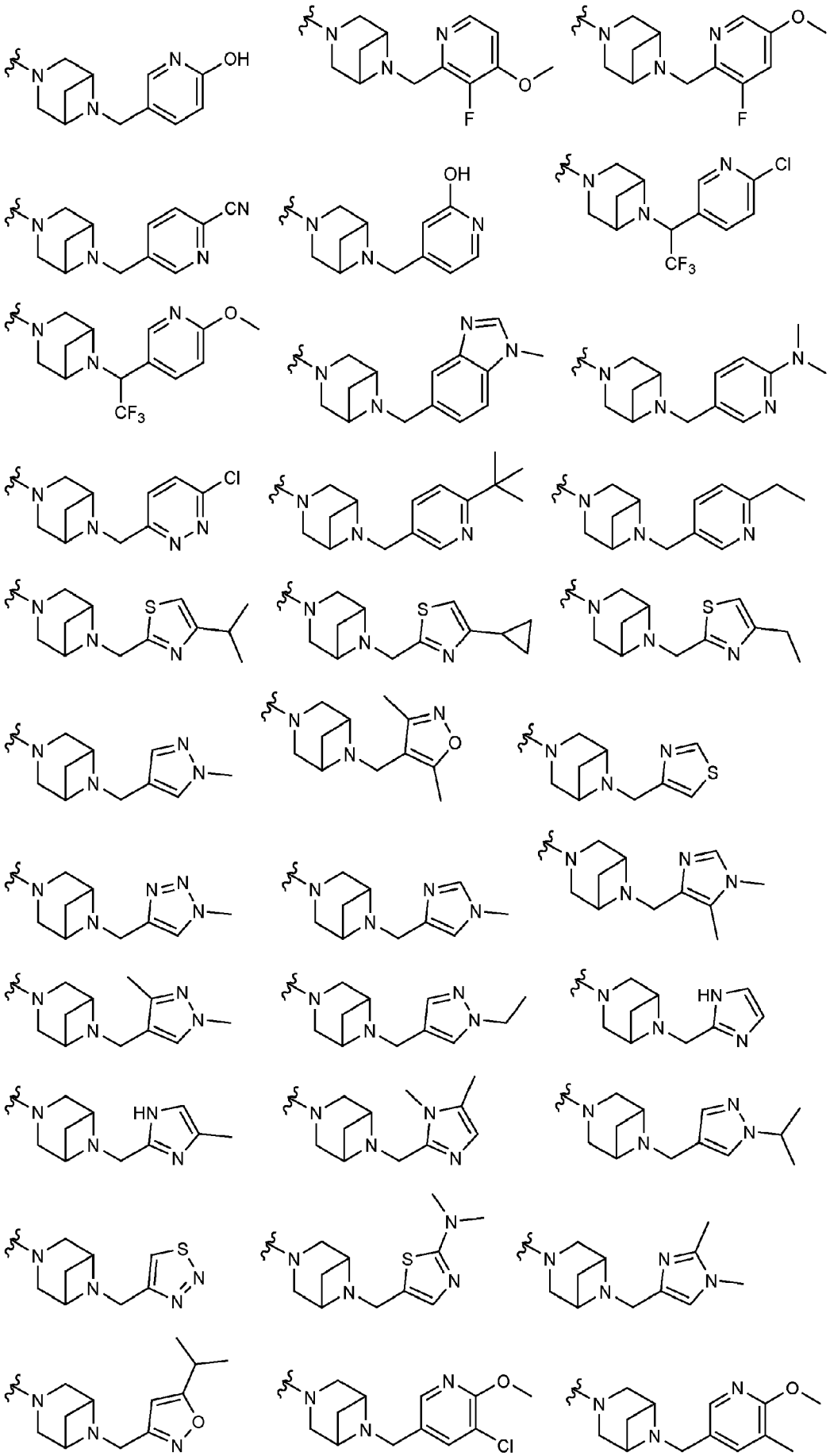
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi in inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S, sau un inel heteroaril biciclic cu 9-10 membri avand 1-3 atomi de azot in inel, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), OH, cicloalchil C3-C6, şi R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structurile:

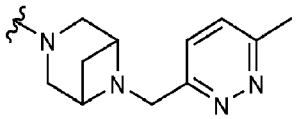


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

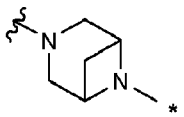




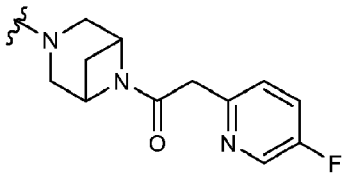




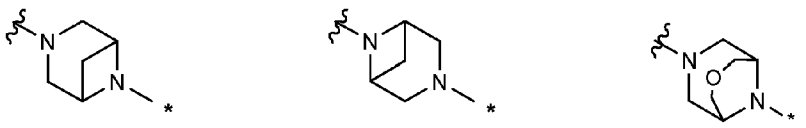
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6 şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare porţiunea alchil este nesubstituită. Într-o realizare $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi halogeni. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



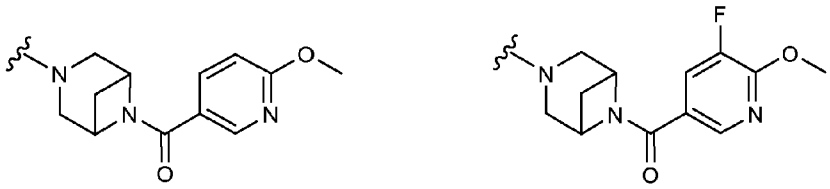
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:

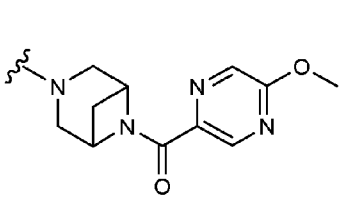


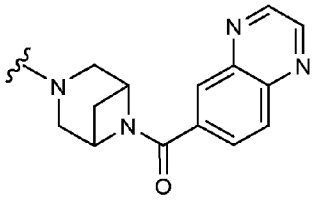
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2C(=O)$- in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre halogen, alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor) şi (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6-. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structurile:

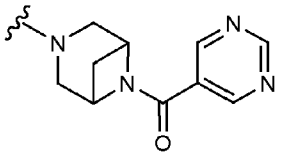


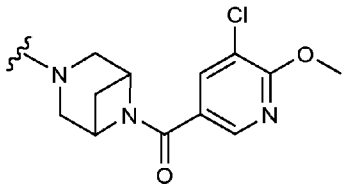
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

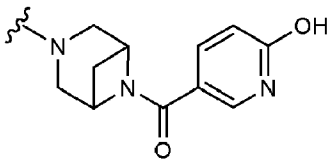


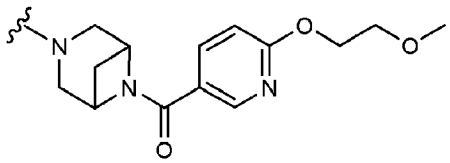


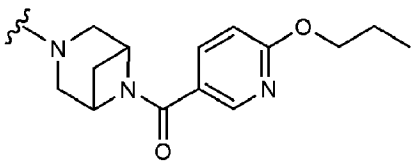


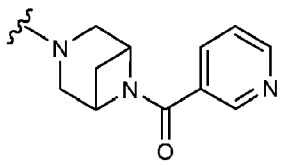


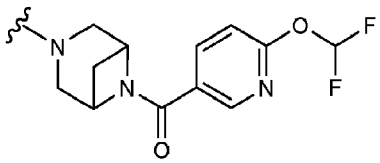


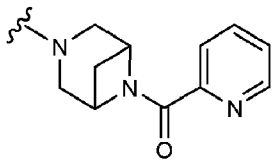


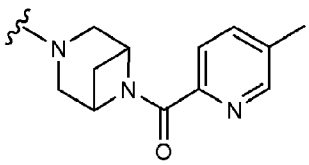


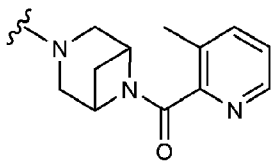


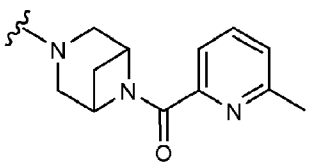


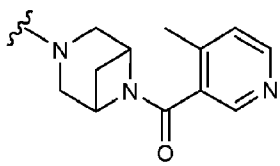


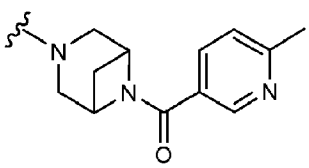


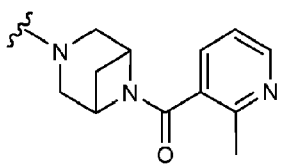


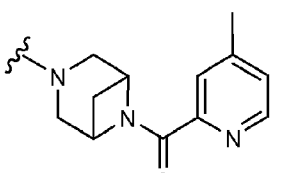


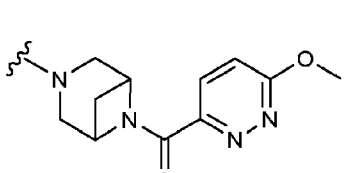


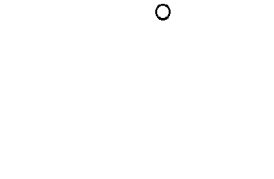


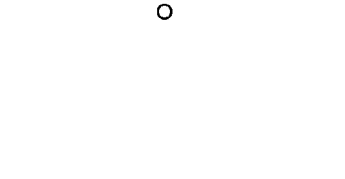


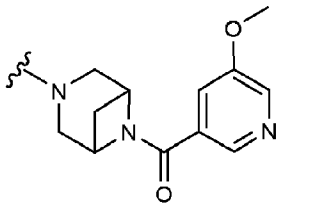
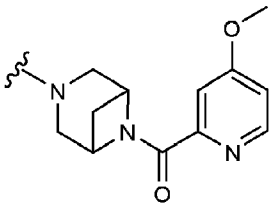
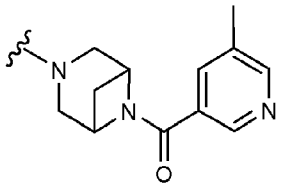
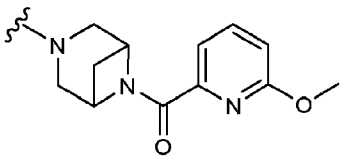
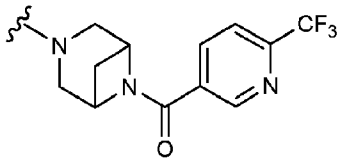
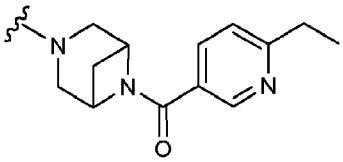
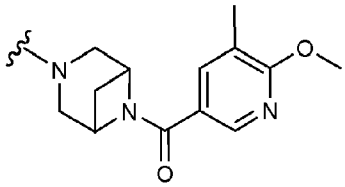
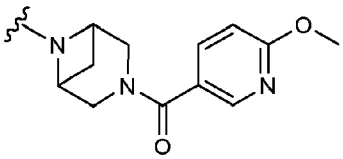
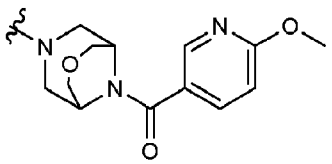




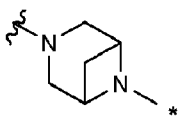




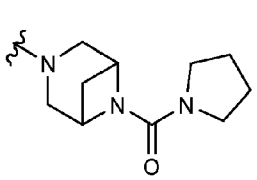
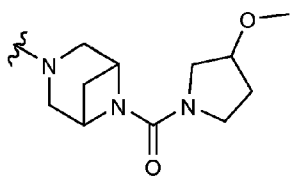
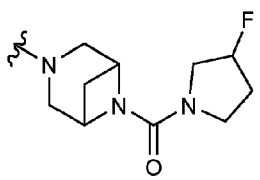


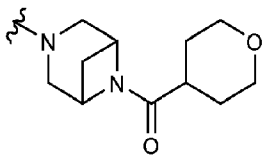
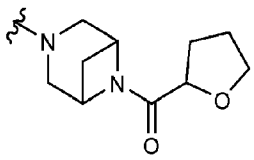
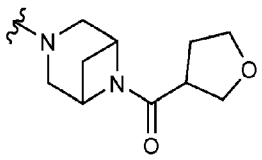










Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetCic^1C(=O)$-, in care $hetCic^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

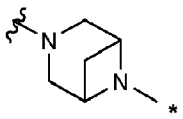


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

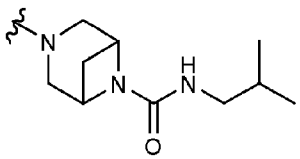




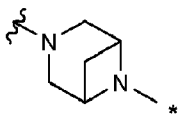
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $R^3R^4NC(=O)$-, in care R^3 este H sau alchil C1-C6 şi R^4 este alchil C1-C6. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



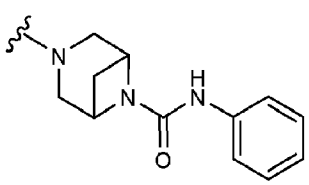
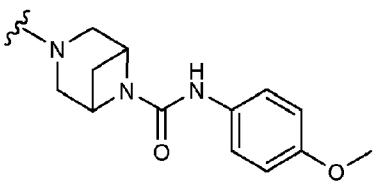
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:



Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $Ar^1N(R^3)C(=O)$- in care Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, Ar^1 este nesubstituit sau substituit cu alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

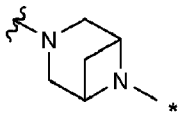


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

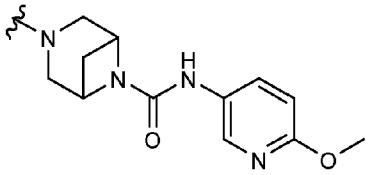



Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-, in care $hetAr^2$ şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru

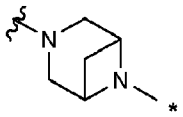
Formula I. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este nesubstituit sau substituit cu alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



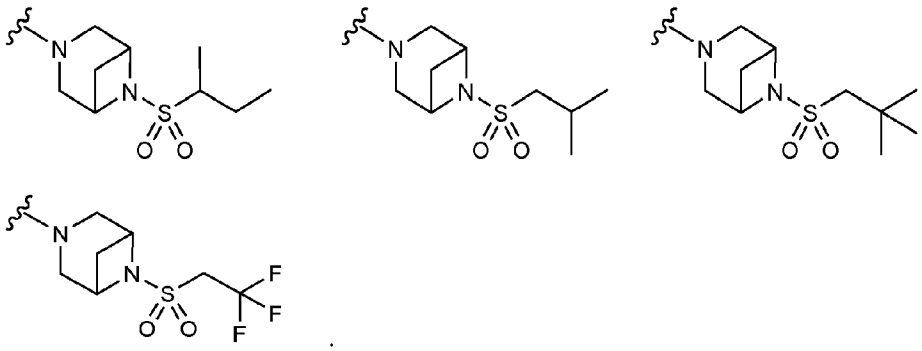
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



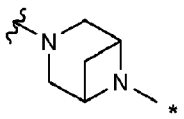
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alchil C1-C6)SO_2- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



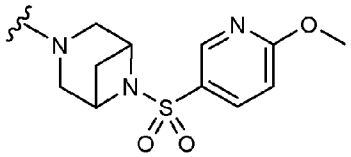
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:



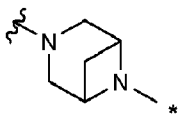
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2SO_2$- in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este nesubstituit sau substituit cu alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



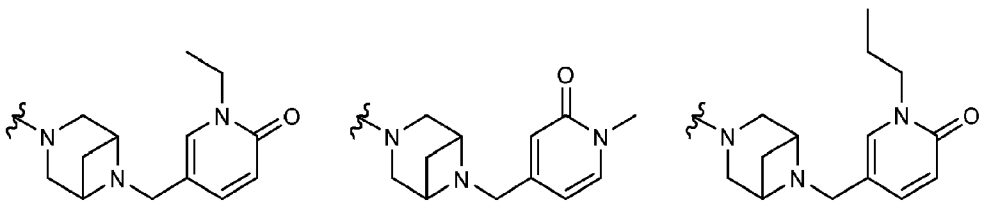
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



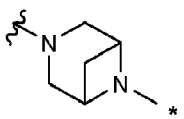
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este N-(alchil C1-C6)piridinonil. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



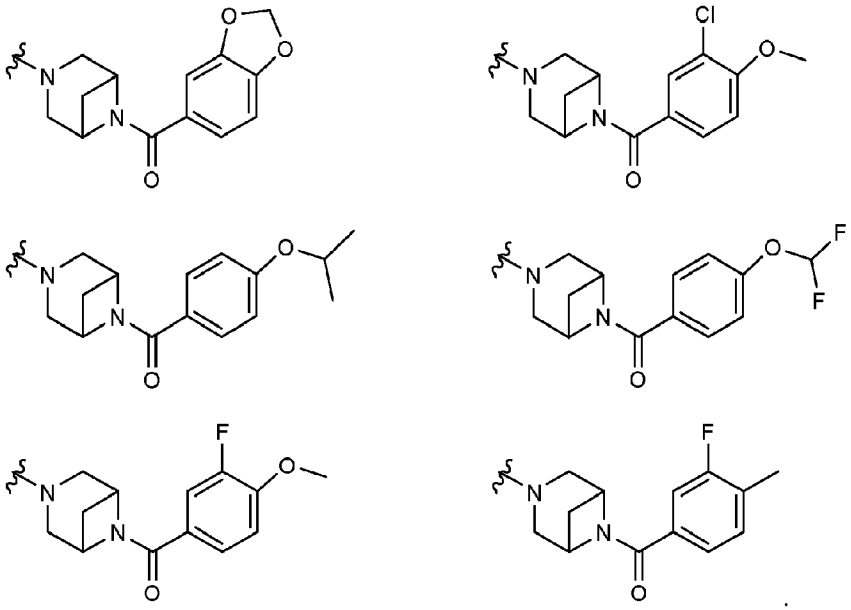
in care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:



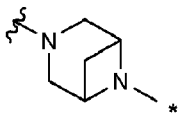
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate in mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $Ar^1C(=O)$- in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), sau Ar^1 este un inel fenil fuzionat la un inel heterociclic cu 5-6 membri avand doi atomi de oxigen in inel. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



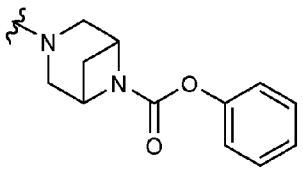
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:



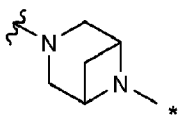
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, in care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Ar^1O-C(=O)- in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Ar^1 este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



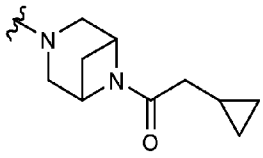
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Un exemplu nelimitativ include structura:



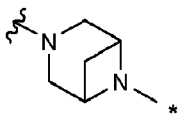
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este cicloalchil C3-C6)CH_2C(=O)-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



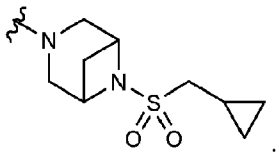
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:



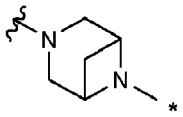
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C3)SO_2-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



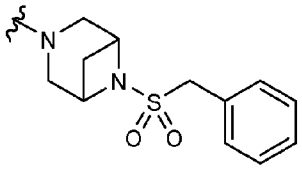
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:



Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Ar^1(alchil C1-C6)SO_2- in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Ar^1 este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura

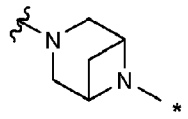


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:

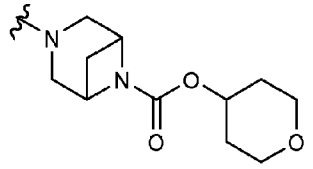


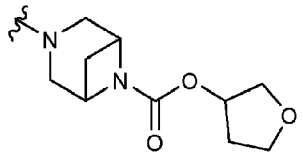
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom in inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este hetCic^1-O-C(=O)-, in care hetCic^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula I.

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

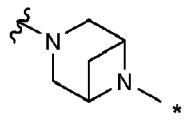


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

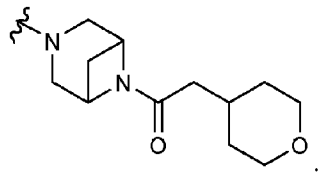




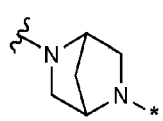
Intr-o realizare cu Formula I, Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom in inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, in care $hetCic^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

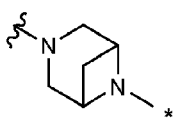


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:

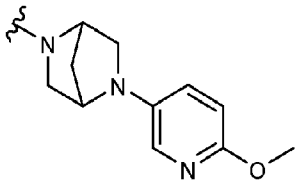


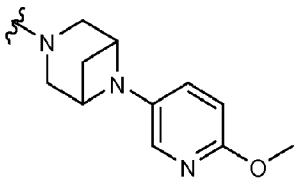
Intr-o realizare cu Formula **I,** Inel D este un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2$, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu alcoxi C1-C6. Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri saturat avand doi atomi de azot in inel. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structurile:



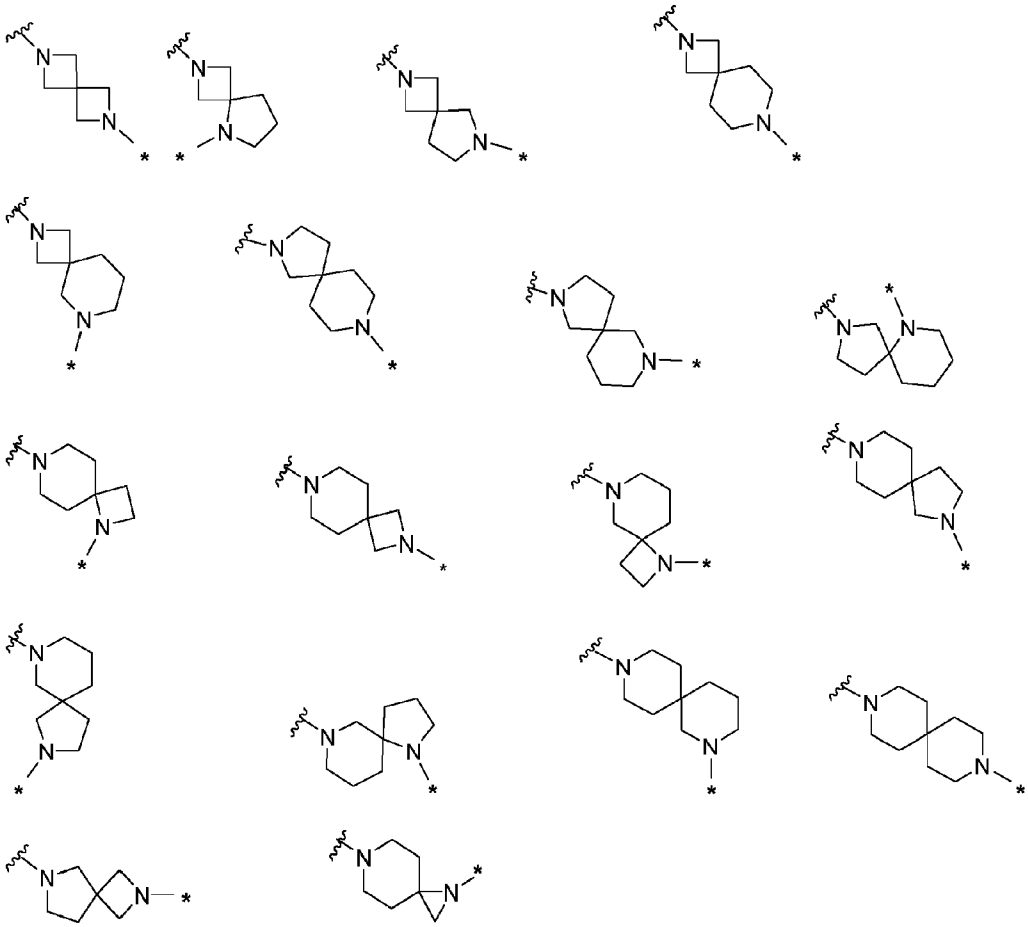


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:



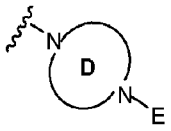


Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Aşa cum s-a utilizat in acest document, exprimarea „avand doi atomi de azot in inel" cand Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri saturat înseamnă că atomii de azot din inelul menţionat sunt cei doi atomi de azot arătaţi în Inel D cu Formula **I,** in care unul dintre atomii de azot ai inelului este legat de inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi celălalt atom de azot din inel este legat la gruparea E aşa cum se arată în Formula **I.** Exemplele nelimitative cand Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel includ structurile:

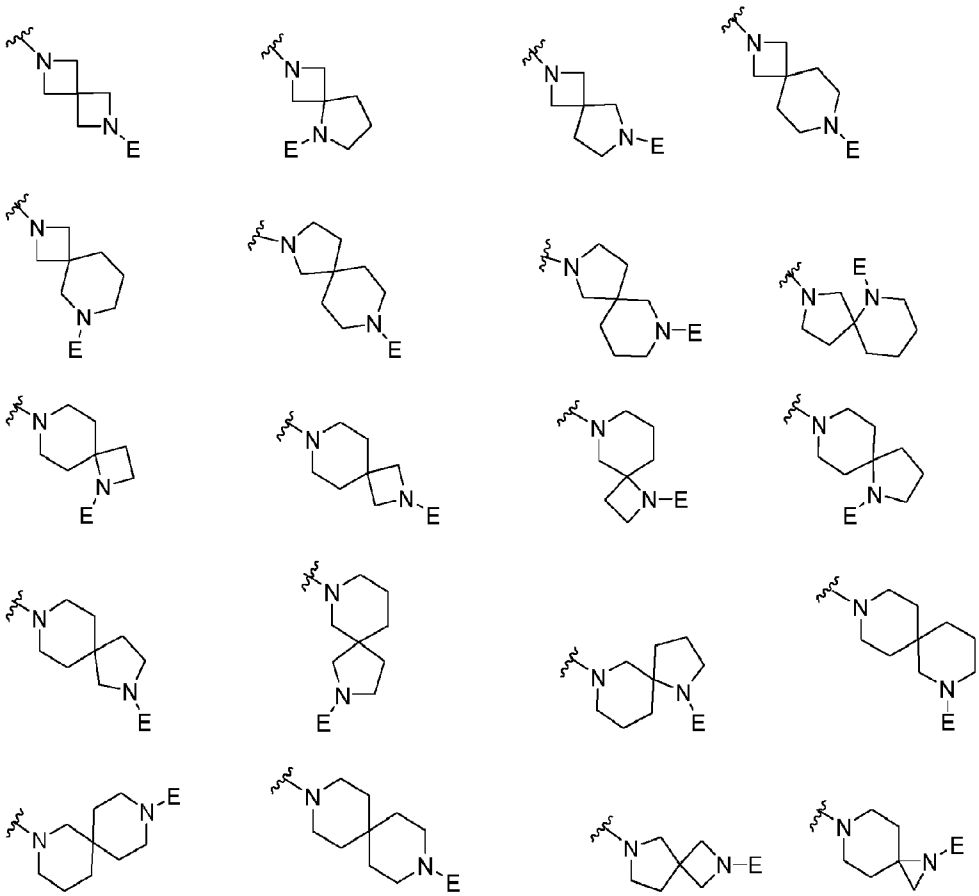


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care fiecare din inelele menţionate este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit.

Intr-o realizare cand Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, Inel D şi porţiunea E din Formula **I,** care este

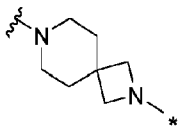


se pot reprezenta prin structurile nelimitative:



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul conţinând X^1, X^2, X^3 şi X^4, în care fiecare din inelele menţionate este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit.

Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

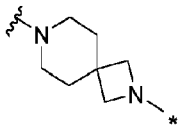


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit.

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este selectat din grupul constând din (a) hidrogen, (b) alchil C1-

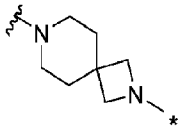
C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, (d) (alchil C1-C6)C(=O)-in care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un substituent R^gR^hN- in care R^g şi R^h sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (1) $hetAr^2C(=O)$-, (o) $R^3R^4NC(=O)$-, (s) Ar^1SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-, (v) $Ar^1C(=O)$-, (cc) $hetAr^2$, şi (dd) cicloalchil C3-C6, in care $hetAr^2$, Ar^1, R^3 şi R^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I.** Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit.

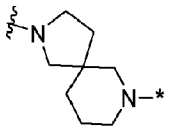
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 9 membri saturat avand doi atomi de azot in inel, reprezentat prin structura:



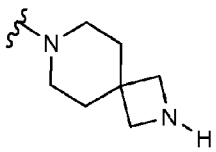
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este selectat din grupul constând din (a) hidrogen, (d) (alcoxi C1-C6)C(=O)- şi (o) $R^3R^4NC(=O)$-. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit.

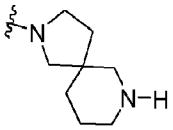
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este hidrogen. Într-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structurile:



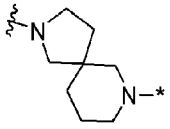


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

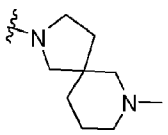
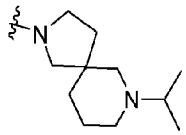
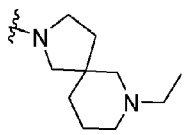




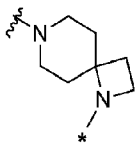
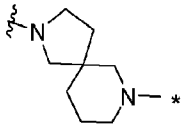
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura:



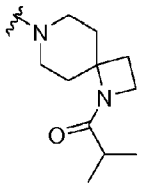
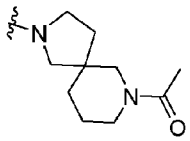
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

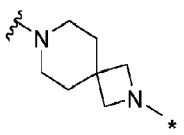
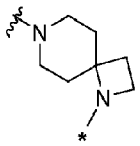
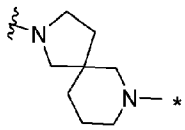
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un substituent R^gR^hN- in care R^g şi R^h sunt in mod independent H sau alchil C1-C6. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structurile:

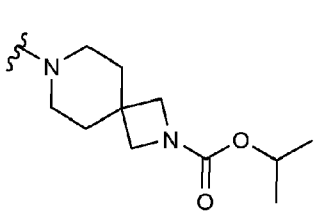
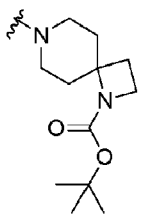
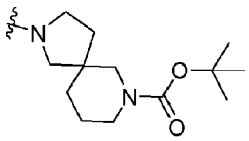
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, in care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alcoxi C1-C6)C(=O)-. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structurile:

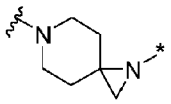




în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Exemplele nelimitative includ structurile:

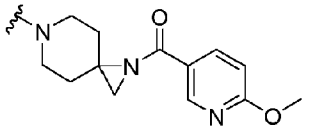




Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2C(=O)$-, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 atomi

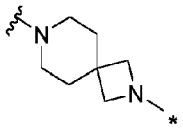
de azot in inel. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu alcoxi C1-C6. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



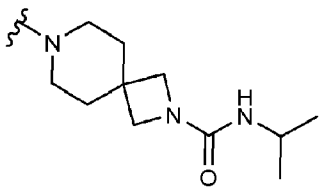
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Un exemplu nelimitativ include structura:



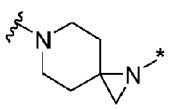
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $R^3R^4NC(=O)$- in care R^3 şi R^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**. Intr-o realizare, R^3 este H şi R^4 este alchil C1-C6. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura:



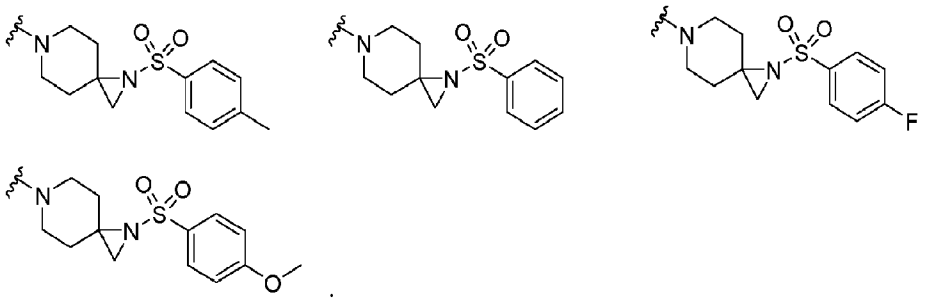
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ include structura:



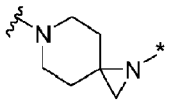
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Ar^1SO_2-, in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura



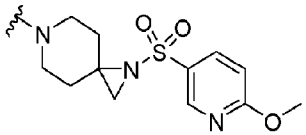
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Exemplele nelimitative includ structurile:



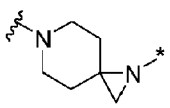
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate in mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2SO_2$-, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu alcoxi C1-C6. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura:



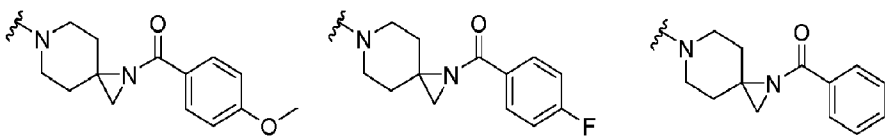
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Un exemplu nelimitativ include structura:



Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $Ar^1C(=O)$-, in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula I. Intr-o realizare, Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura:

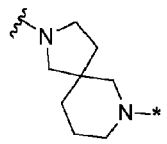


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Exemplele nelimitative includ structurile:

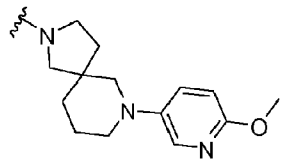


Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este $hetAr^2$, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru

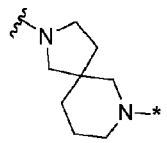
Formula I. Intr-o realizare, hetAr^2 este un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel. Intr-o realizare, hetAr^2 este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, hetAr^2 este un inel cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu alcoxi C1-C6. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura:



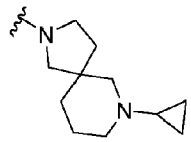
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Un exemplu nelimitativ include structura:



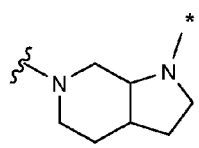
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, in care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este Cicloalchil C3-C6. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura:



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Un exemplu nelimitativ include structura:



Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Aşa cum s-a utilizat in acest document, exprimarea „avand doi atomi de azot in inel“ cand Inel D este un inel heterociclic fuzionat cu 9-10 membri saturat înseamnă că atomii de azot din inelul menţionat sunt cei doi atomi de azot arătaţi în Inelul D cu Formula I, in care unul dintre atomii de azot ai inelului este legat de inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi celălalt atom de azot din inel este legat la gruparea E aşa cum se arată în Formula **I.** Inelul fuzionat include 5,5, 5,6, 6,5 şi 6,6 sisteme inelare condensate. Într-o realizare, Inelul D menţionat este reprezentat prin structura:

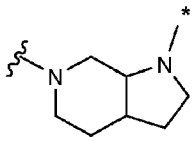


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este

substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit.

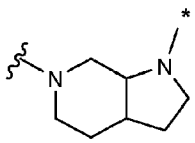
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, avand doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I.**

Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, in care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este hidrogen sau (alcoxi C1-C6)C(=O)-. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:

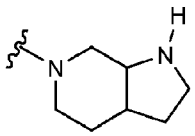


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit.

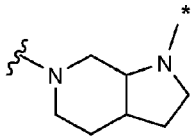
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este hidrogen. Într-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



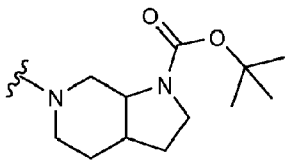
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inel D este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



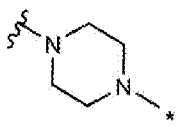
Intr-o realizare, Inel D este un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo, şi E este (alcoxi C1-C6)C(=O)-. Intr-o realizare, Inel D este reprezentat prin structura:



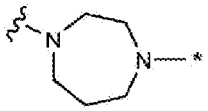
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E. Într-o realizare, Inelul D menţionat este nesubstituit. Un exemplu nelimitativ este structura:



Intr-o realizare, Formula **I** include compuşi cu Formula **I-A,** in care:
X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF sau N, in care zero, unu sau doi dintre X^1, X^2, X^3 şi X^4 este N;
A este H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropil, -CH_2CN sau -$CH(CN)CH_3$;
B este
(a) hidrogen,
(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,
(c) hidroxialchil C2-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
(d) dihidroxialchil C3-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
(e) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,
(f) (R^1R^2N)alchil C1-C6- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH şi în care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);
(g) $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi in inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alchil C1-C6 selectaţi în mod independent;
(h) (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,
(i) ($hetCic^a$)alchil C3-C6-,
(j) $hetCic^a$-,
(k) cicloalchil C3-C6-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,
(l) (alchil C1-C4)C(=O)O-alchil C1-C6-, în care fiecare din porţiunile alchil C1-C4 şi alchil C1-C6 este opţional şi în mod independent substituită cu 1-3 fluor, sau
(m) (R^1R^2N)C(=O)Alchil C1-C6-, in care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);
$hetCic^a$- este un inel heterociclic cu 4-6 membri care are 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi substituiţi opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alchil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, şi fluoro, sau în care $hetCic^a$ este substituit cu oxo;
Inel D este



sau



în care linia ondulată indică punctul de ataşare la inelul care cuprinde X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la gruparea E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo;
E este
(a) hidrogen,
(c) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,
(d) (alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un substituent R^gR^hN- in care R^g şi R^h sunt in mod independent H sau alchil C1-C6,
(e) (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor,
(f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,
(g) (cicloalchil C3-C6)C(=O)- în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi in mod independent dintre alchil C1-C6, alcoxi C1-C6, OH, şi (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, sau cicloalchilul menţionat este substituit cu un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O,
(h) Ar^1alchil C1-C6-,

(i) Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mR^nN- sau R^mR^nN-CH_2-, in care fiecare R^m şi R^n este in mod independent H sau alchil C1-C6,
(j) $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor,
(k) $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6,
(l) $hetAr^2$C(=O)-,
(m) $hetCic^1$C(=O)-,
(n) $hetCic^1$alchil C1-C6-,
(o) R^3R^4NC(=O)-, sau
(cc) $hetAr^2$;
Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, (R^pR^qN)Alcoxi C1-C6- in care R^p şi R^q sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, şi ($hetAr^a$)alchil C1-C6- in care $hetAr^a$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel, sau Ar^1 este un inel fenil fuzionat la un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O;
$hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S sau un inel heteroaril biciclic cu 9-10 membri avand 1-3 atomi de azot in inel, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- şi cicloalchil C3-C6;
$hetCic^1$ este un inel heterociclic saturat cu 4-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S în care respectivul inel heterociclic este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alcoxi C1-C6 şi halogen; şi
R^4 este alchil C1-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH.

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

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; şi A este CN.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, sau hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare cu Formula **I-A,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C2-C6 -substituit opţional cu 1-3 fluor.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, porţiunea alchil este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, sau hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, B este (alcoxi C1-C6)alchil C2-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** E este Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- in care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, in care Ar^1 şi $hetAr^2$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** E este Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6-in care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, in care Ar^1 este un fenil nesubstituit şi $hetAr^2$ este un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi

alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare cu Formula **I-A,** $hetAr^2$ este un inel heterociclic cu 6 membri avand 1-2 atomi de azot în inel şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor).

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor sau hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi E este Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, in care Ar^1 şi $hetAr^2$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; şi E este Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, in care Ar^1 şi $hetAr^2$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; şi E este Ar^1alchil C1-C6- in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; sau E este Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6 şi Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi E este Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- in care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, in care Ar^1 şi $hetAr^2$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-A.** Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi E este Ar^1alchil C1-C6- in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.** Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.** Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi E este Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6 şi Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.** Intr-o realizare, Ar^1 este un fenil nesubstituit. Intr-o realizare, B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^2 este N; X^1, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, sau ($hetCic^a$)Alchil C3-C6-; şi E este Ar^1alchil C1-C6- sau Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6 şi $hetCic^a$ şi Ar^1 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-A.**

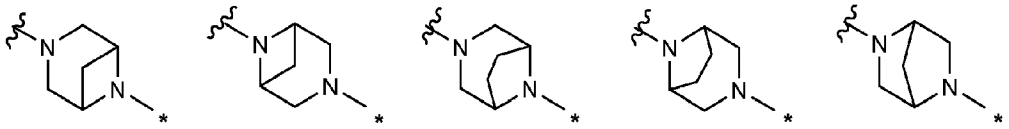
Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^2 este N; X^1, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; şi E este Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6 şi Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^2 este N; X^1, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; şi E este Ar^1alchil C1-C6- şi Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-A.**

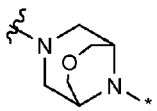
Intr-o realizare cu Formula **I-A,** Inel D este nesubstituit; X^2 este N; X^1, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este ($hetCic^a$)alchil C3-C6-; şi E este Ar^1alchil C1-C6- şi $hetCic^a$ şi Ar^1 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-A.**

Intr-o realizare, Formula **I** include compuşi cu Formula **I-B,** in care:

X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF sau N, in care zero, unu sau doi dintre X^1, X^2, X^3 şi X^4 este N;
A este H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropil, -CH_2CN sau -$CH(CN)CH_3$;
B este
(a) hidrogen,
(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,
(c) hidroxialchil C2-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor sau un inel cicloalchiliden C3-C6,
(d) dihidroxialchil C3-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,
(e) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,
(f) (R^1R^2N)alchil C1-C6- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH şi în care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);
(g) $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alchil C1-C6 selectaţi în mod independent;
(h) (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,
(i) ($hetCic^a$)alchil C3-C6-,
(j) $hetCic^a$-,
(k) cicloalchil C3-C6-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,
(l) (alchil C1-C4)C(=O)O-alchil C1-C6-, în care fiecare din porţiunile alchil C1-C4 şi alchil C1-C6 este substituită opţional şi în mod independent cu 1-3 fluor, sau
(m) (R^1R^2N)C(=O)alchil C1-C6-, in care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);
$hetCic^a$- este un inel heterociclic cu 4-6 membri care are 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alchil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, şi fluoro, sau în care $hetCic^a$ este substituit cu oxo;
Inel D este



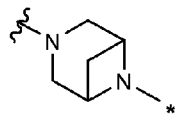
sau



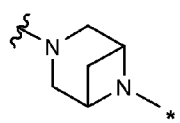
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo;
E este
(a) hidrogen,
(b) alchil C1-C6,
(c) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-,
(d) (alchil C1-C6)C(=O)-,
(e) (hidroxialchil C2-C6)C(=O)-,
(f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,
(g) (cicloalchil C3-C6)C(=O)-,
(h) Ar^1alchil C1-C6-,
(i) Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mR^nN- sau R^mR^nN-CH_2-, in care fiecare R^m şi R^n este in mod independent H sau alchil C1-C6,
(j) $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor,

(k) $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6,
(l) $hetAr^2C(=O)$-,
(m) $hetCic^1C(=O)$-,
(o) $R^3R^4NC(=O)$-,
(p) $Ar^1R^3NC(=O)$-,
(q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-,
(r) (alchil C1-C6)SO_2- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor,
(t) $hetAr^2SO_2$-,
(u) N-(alchil C1-C6)piridinonil,
(v) $Ar^1C(=O)$-,
(w) Ar^1O-C(=O)-,
(x) (cicloalchil C3-C6)$CH_2C(=O)$-,
(y) (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C6)SO_2-,
(z) Ar^1(alchil C1-C6)SO_2-,
(aa) $hetCic^1$-O-C(=O)-,
(bb) $hetCic^1$-CH_2-C(=O)-, sau
(cc) $hetAr^2$;
Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, (R^pR^qN)alcoxi C1-C6- in care R^p şi R^q sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, şi ($hetAr^a$)alchil C1-C6- in care $hetAr^a$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel, sau Ar^1 este un inel fenil fuzionat la un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O;
$hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S sau un inel heteroaril biciclic cu 9-10 membri avand 1-3 atomi de azot in inel, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- şi cicloalchil C3-C6;
$hetCic^1$ este un inel heterociclic saturat cu 4-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S în care respectivul inel heterociclic este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alcoxi C1-C6 şi halogen;
R^3 este H sau alchil C1-C6; şi
R^4 este alchil C1-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH.
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** A este CN.
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo.
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, in care Inelul D este nesubstituit.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; hidroxialchil C2-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; $hetAr^1$-alchil C1-C3-; sau ($hetCic^a$)alchil C3-C6-; in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.**

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este alchil C1-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, sau hidroxialchil C2-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C2-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.**

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este ($hetCic^a$)alchil C3-C6-; in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** B este alchil C1-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, sau hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

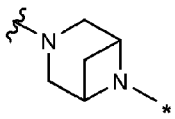
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită. Într-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este ($hetCic^a$)Alchil C3-C6-; in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

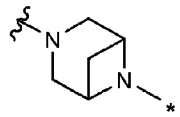
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; şi Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

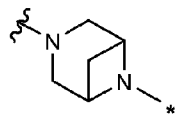
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor

sau hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi Inel D este



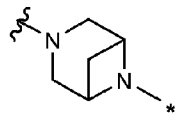
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi Inel D este



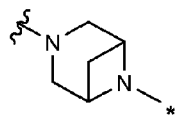
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; şi Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este ($hetCic^a$)alchil C3-C6-; in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; şi Inel D este

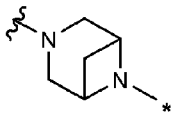


în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$-, sau (alchil C1-C6)SO_2-, in care $hetAr^2$, Ar^1, şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel

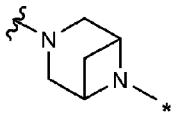
heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor).

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



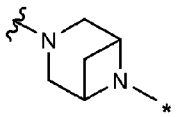
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- sau (alchil C1-C6)SO_2- in care $hetAr^2$, Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



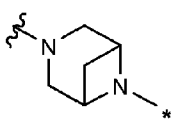
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



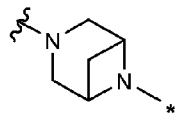
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2C(=O)$-, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



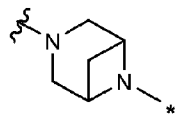
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $Ar^1R^3NC(=O)$- in care Ar^1 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH, sau X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



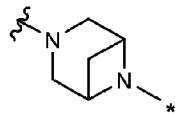
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este (alchil C1-C6)SO_2-. Intr-o realizare cu Formula **I-B,** Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor sau hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



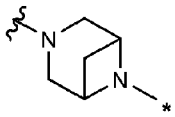
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- sau (alchil C1-C6)SO_2- in care $hetAr^2$, Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



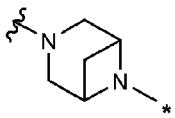
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- sau (alchil C1-C6)SO_2- in care $hetAr^2$, Ar^1 şi R^3 şi sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



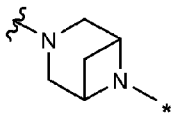
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- sau (alchil C1-C6)SO_2- in care $hetAr^2$, Ar^1 şi R^3 şi sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



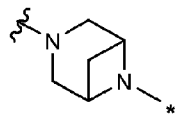
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- sau (alchil C1-C6)SO_2- in care $hetAr^2$, Ar^1 şi R^3 şi sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $(hetCic^a)$Alchil C3-C6-, in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



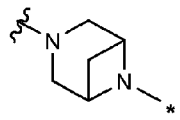
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- sau (alchil C1-C6)SO_2- in care $hetAr^2$, Ar^1 şi R^3 şi sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



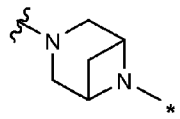
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



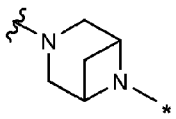
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2C(=O)$-, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



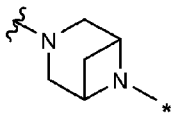
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $Ar^1R^3NC(=O)$- in care Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



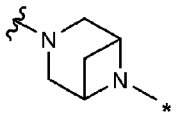
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este (alchil C1-C6)SO_2-. Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



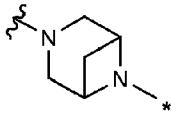
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este hetAr^2alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, hetAr^2C(=O)-, Ar^1R^3NC(=O)- sau (alchil C1-C6)SO_2- in care hetAr^2, Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



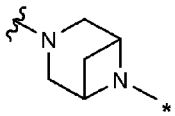
in care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este hetAr^2alchil C1-C6, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi hetAr^2 este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, hetAr^2 este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



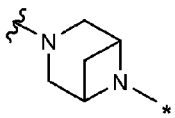
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2C(=O)$-, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare Inelul D menţionat este nesubstituit. Într-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



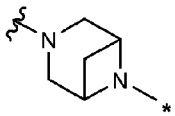
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate in mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $Ar^1R^3NC(=O)$- in care Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Inel D este



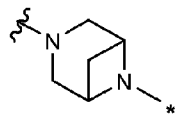
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este (alchil C1-C6)SO_2-. Intr-o realizare Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6-; Inel D este



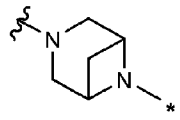
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetAr^2C(=O)$, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor) şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6-; Inel D este



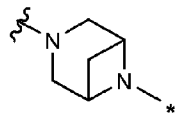
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6 în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor) şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6-; Inel D este



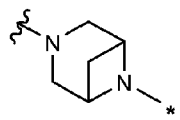
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2C(=O)$, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor) şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



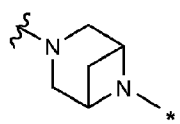
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $Ar^1N(R^3)C(=O)$ şi Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



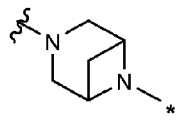
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetAr^2C(=O)$-, şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



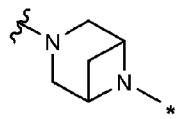
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzand X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



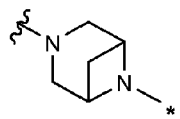
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2C(=O)$- şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



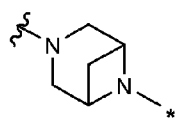
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

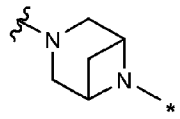
Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor).

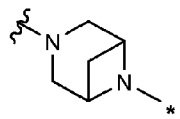
Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



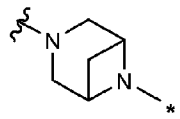
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2C(=O)$-, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



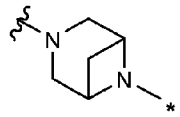
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $Ar^1R^3NC(=O)$- in care Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



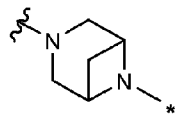
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este (alchil C1-C6)SO_2-. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este $(hetCic^a)$alchil C3-C6-, in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



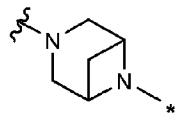
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2$alchil C1-C6, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor şi $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este ($hetCic^a$)alchil C3-C6-, in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



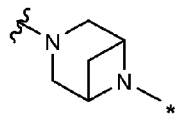
în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $hetAr^2C(=O)$-, in care $hetAr^2$ este aşa cum s-a definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, $hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), şi alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor). Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este ($hetCic^a$)alchil C3-C6-, in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este $Ar^1R^3NC(=O)$- in care Ar^1 şi R^3 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I-B.** Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-B,** X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; sau X^1 şi X^3 sunt N, şi X^2 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este ($hetCic^a$)alchil C3-C6-, in care $hetCic^a$ este aşa cum s-a definit pentru Formula I-B; Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E, în care Inelul D este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo; şi E este (alchil C1-C6)SO_2-. Intr-o realizare, Inel D este nesubstituit. Intr-o realizare, X^1 este N; şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH. Intr-o realizare, X^1 şi X^3 sunt N; şi X^2 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare, Formula **I** include compuşi cu Formula **I-C** in care:

X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF sau N, in care zero, unu sau doi dintre X^1, X^2, X^3 şi X^4 este N;

A este H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropil, -CH_2CN sau -$CH(CN)CH_3$;

B este

(a) hidrogen,

(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,

(c) hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,

(d) dihidroxialchil C3-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,

(e) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,

(f) (R^1R^2N)alchil C1-C6- in care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);

(g) $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alchil C1-C6 selectaţi în mod independent;

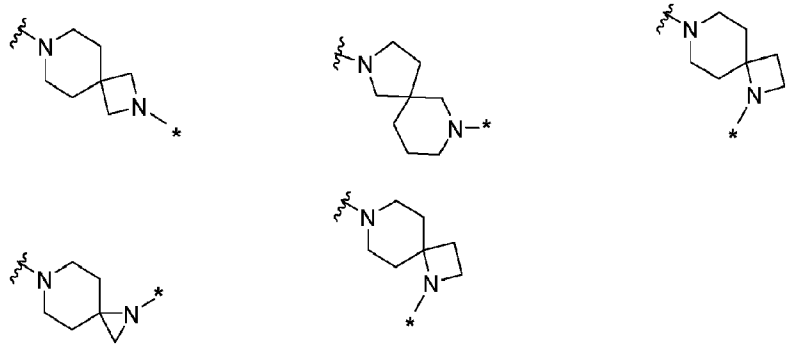
(h) (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-,

(i) ($hetCic^a$)alchil C3-C6-, sau

(j) $hetCic^a$;

$hetCic^a$ este un inel heterociclic cu 4-6 membri care are 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi este substituit opţional cu OH, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor) sau hidroxialchil C1-C6-;

Inel D este



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al Inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E;

E este

(a) hidrogen,

(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,

(d) (alchil C1-C6)C(=O)- în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un substituent R^gR^hN- in care R^g şi R^h sunt in mod independent H sau alchil C1-C6,

(f) (alcoxi C1-C6)C(=O),

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

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

(s) Ar^1SO_2-,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

(v) $Ar^1C(=O)$-,
(cc) $hetAr^2$, sau
(dd) cicloalchil C3-C6;
R^3 este H sau alchil C1-C6; şi
R^4 este alchil C1-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** A este CN.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; şi A este CN.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, sau hidroxialchil C2-C6- in care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor. Intr-o realizare cu Formula **I-C,** B este (alcoxi C1-C6)alchil C2-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** X^2 este N; X^1, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; B este hidroxialchil C2-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6; şi E este (alcoxi C1-C6)C(=O)-.

Intr-o realizare cu Formula **I-C,** X^1 este N; X^2, X^3 şi X^4 sunt CH; A este CN; şi B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6. Intr-o realizare, porţiunea alchil din gruparea B este nesubstituită.

Compuşii cu Formula **I** includ săruri acceptabile farmaceutic ale acestora În plus, compuşii cu Formula **I** includ de asemenea alte săruri ale unor astfel de compuşi care nu sunt în mod necesar săruri acceptabile farmaceutic, şi care pot fi utile ca intermediari pentru prepararea şi/sau purificarea compuşilor cu Formula **I** şi/sau pentru separarea enantiomeri compuşilor cu Formula **I.** Exemplele nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic ale compuşilor cu Formula **I** includ săruri monoclorhidrat, diclorhidrat, de acid trifluoroacetic, şi di-acid trifluoroacetic. Intr-o realizare, compuşii cu Formula I includ săruri de acid trifluoroacetic şi săruri diclorhidrat.

În plus se va aprecia faptul că, compuşii cu Formula **I** sau sărurile lor pot fi izolaţi în forma de solvaţi. De exemplu, compuşii cu Formula **I** şi sărurile acestora pot exista în forme nesolvatate precum şi solvatate cu solvenţi acceptabili farmaceutic, apă şi etanol.

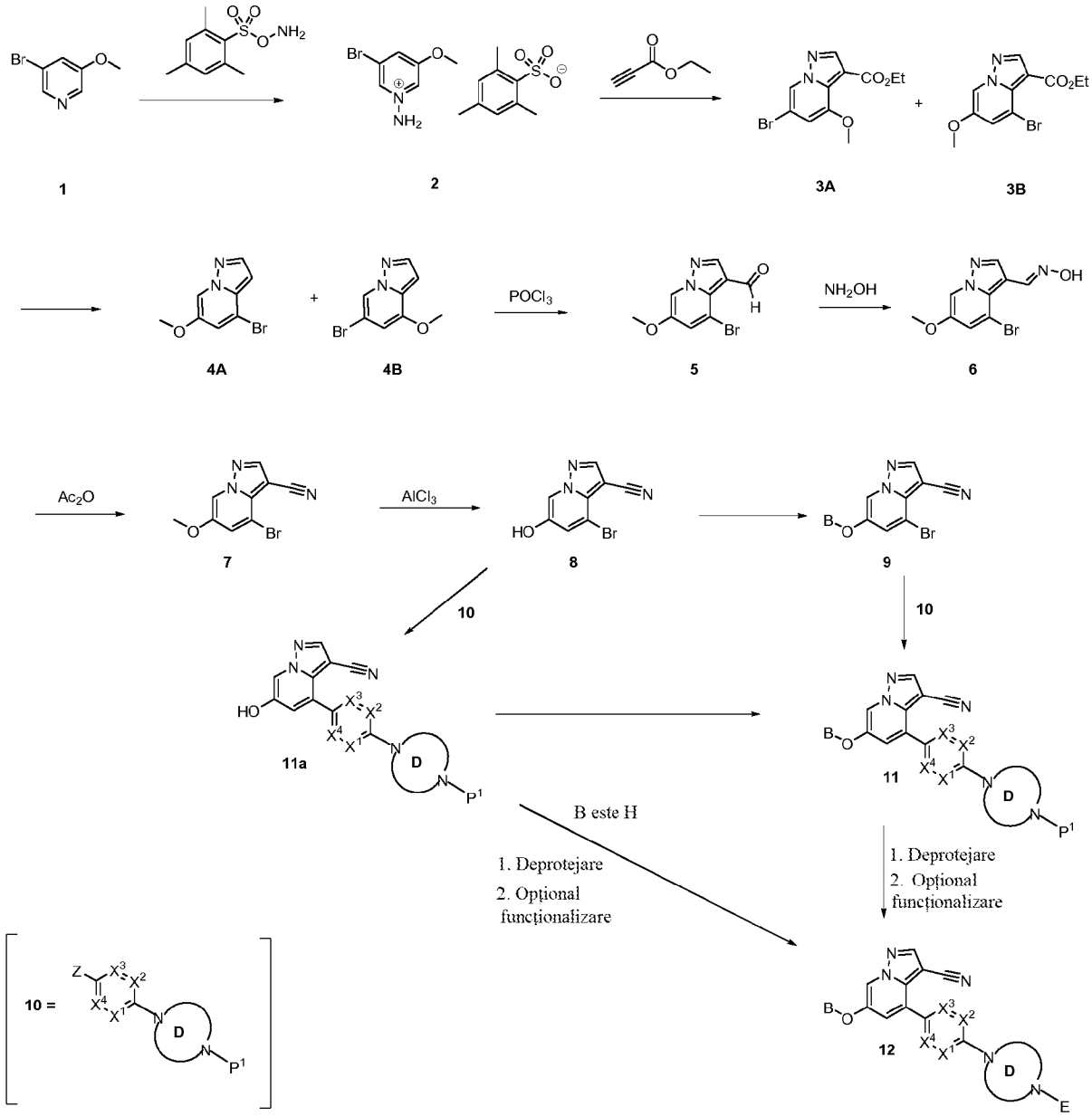
Intr-o realizare, compuşii cu Formula **I** includ compuşii din Exemplele 1-561 şi stereoizomerii şi sărurile acceptabile farmaceutic şi solvaţii acestora. Într-o realizare, compuşii din Exemplele 1-561 sunt în formă de bază liberă. Într-o realizare, compuşii din Exemplele 1-561 sunt diclorhidrat, şi săruri cu acid trifluoroacetic.

Termenul „acceptabil farmaceutic“ indică faptul că, compusul, sau sarea sau compoziţia acestuia este compatibilă chimic şi/sau toxicologic cu celelalte ingrediente cuprinse in formulare şi/sau cu pacientul tratat cu acestea.

Compuşii furnizaţi în acest document pot conţine de asemenea proporţii nenaturale de izotopi atomici la unul sau mai mulţi din atomii care constituie aceşti compuşi. Adică, un atom, în particular când este menţionat în relaţie cu un compus în conformitate cu Formula **I,** cuprinde toţi izotopii şi amestecurile de izotopi ai acestui atom, fie care apar in mod natural, fie produse sintetic, fie cu abundenţă naturală, fie într-o formă îmbogăţită izotopic. De exemplu, când este menţionat hidrogenul, se înţelege că se referă la ^1H, ^2H, ^3H sau la amestecuri ale acestora; cand este menţionat carbonul, se înţelege că se referă la ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C sau la amestecuri ale acestora; când este menţionat azotul, se înţelege că se referă la ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N sau la amestecuri ale acestora; când este menţionat oxigenul, se înţelege că se referă la ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O sau la amestecuri ale acestora; şi când este menţionat fluorul, se înţelege că se referă la ^{18}F, ^{19}F sau la amestecuri ale acestora. Compuşii furnizaţi în acest document cuprind prin urmare de asemenea compuşi cu unul sau mai mulţi izotopi din unul sau mai mulţi atomi, şi amestecuri ale acestora, inclusiv compuşi radioactivi, în care unul sau mai mulţi atomi non-radioactivi au fost inlocuiţi cu unul din izotopii lor radioactivi îmbogăţiţi. Compuşii radiomarcaţi sunt utili ca agenţi terapeutici, de exemplu, agenţi terapeutici pentru cancer, reactivi pentru cercetare, de exemplu, reactivi de testare, şi agenţi de diagnosticare, de exemplu, agenţi imagistici *in vivo*.

Pentru scopuri ilustrative, Schemele 1-6 prezintă metode generale pentru prepararea compuşilor furnizaţi în acest document precum şi a intermediarilor cheie. Pentru o descriere mai detaliată a etapelor de reacţie individuale, vezi secţiunea Exemple de mai jos. Cei calificaţi în

domeniu vor aprecia că pot fi utilizate şi alte căi de sinteză pentru a sintetiza compuşii inventivi. Deşi materiile prime şi reactivii specifici sunt reprezentaţi şi discutaţi în Schemele de mai jos, alte materii prime şi reactivi pot fi uşor substituite pentru a furniza o varietate de derivaţi şi/sau condiţii de reacţie. În plus, mulţi dintre compuşii preparaţi prin metodele descrise mai jos pot fi modificaţi suplimentar în lumina acestei divulgări utilizând chimia convenţională bine cunoscută celor calificaţi în domeniu.



SCHEMA 1

Schema 1 prezintă o schemă generală pentru sinteza compusului **12** în care A este CN, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I.**

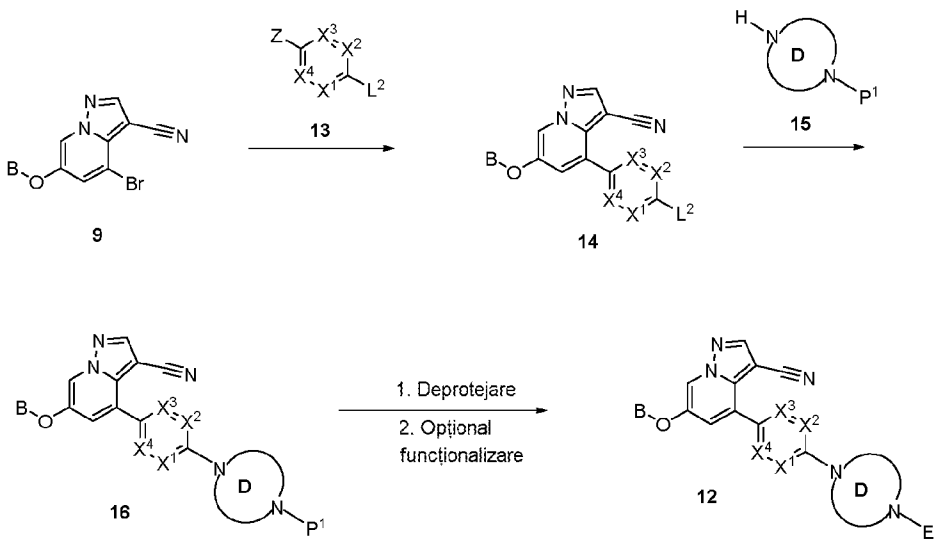
Compusul 2 este obţinut prin tratarea 3-bromo-5-metoxipiridinei (compusul **1**), care este disponibil comercial, cu O-(mesitilsulfonil)hidroxilamină. O-Mesitilsulfonilhidroxilamina poate fi preparată aşa cum s-a descris in Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. Compusul **2** poate reacţiona cu propiolat de etil pentru a furniza un amestec de compuşi **3A** şi **3B,** care de obicei sunt obţinuţi într-un raport de aproximativ 2:1 până la respectiv 9:1. Amestecul compuşilor **3A** şi **3B** poate fi tratat cu HBr 48% la temperaturi ridicate, urmat de purificări prin recristalizare sau cromatografie, pentru a izola compusul **4A** ca izomerul minoritar şi compusul **4B** ca izomerul majoritar. După izolare, compusul **4A** poate fi tratat cu $POCl_3$ pentru a furniza compusul **5.** Gruparea formil poate fi convertită la o grupare de oximă utilizând NH_2OH 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.**

Pentru a prepara compusul **12** in care B este hidrogen, compusul **12** poate fi preparat prin cuplarea compusului **8** cu esterul boronic corespunzător compusului **10** (in care Inel D, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**; P^1 este o grupare de protecţie la amino; Z este $-B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil (C1-C6), sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre (alchil C1-C3)) pentru a furniza compusul **11a** utilizand condiţii de reacţie adecvate pentru cuplare incrucişată catalizată de paladiu, de exemplu, condiţii de reacţie de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator paladiu şi opţional un ligand în prezenţa unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ şi Na_2CO_3 în dioxan la temperaturi ridicate). Gruparea de protecţie P^1 pe Inelul D al compusului **11a** poate fi îndepărtată sub condiţii standard (de exemplu, o grupare Boc poate fi îndepărtată prin tratarea compusului **11a** în condiţii acide, de exemplu, HCl) pentru a furniza compusul **12** în care B este hidrogen şi E este hidrogen. Alternativ, Inelul D deprotejat poate fi funcţionalizat (adică, reacţionat sau tratat cu un reactiv adecvat) pentru a introduce gruparea E sub condiţii standard aşa cum s-a descris mai jos pentru a furniza compusul **12** in care B este hidrogen şi E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I** cu excepţia faptului că E nu este hidrogen.

Alternativ, pentru a prepara compusul **12** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen, compusul **11a** poate reacţiona cu alchil C1-C6-OH substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-OH, dihidroxialchil C3-C6-OH, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-OH in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**, $hetAr^1$-alchil C1-C3-OH, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-OH, ($hetCic^a$)alchil C1-C3-OH, sau $hetCic^a$-OH, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt definiţi pentru Formula **I,** şi în care fiecare din reactivii menţionaţi sunt substituiţi opţional cu o grupare de protecţie, sub condiţii de reacţie Mitsunobu (de exemplu, PPh_3 şi azodicarboxilat de diizopropil) pentru a furniza compusul **11.** Compusul **12** poate fi preparat apoi din compusul **11** aşa cum s-a descris mai sus, urmat de îndepărtarea grupării de protecţie pe B, dacă este prezentă.

Ca procedeu alternativ pentru prepararea compusului **12** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen, compusul **9** poate fi preparat prin reacţia unui compus **8** cu alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-X, dihidroxialchil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-X in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** $hetAr^1$alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, ($hetCic^a$)alchil C3-C6-X, sau $hetCic^a$-X, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^3$ sunt definiţi pentru Formula **I** şi X este un atom sau grupare îndepărtabilă (o halogenură sau un triflat), în prezenţa unei baze adecvate (de exemplu, un carbonat de metal alcalin, carbonat de potasiu), în care fiecare din reactivii menţionaţi este substituit opţional cu o grupare de protecţie (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă gruparea B are una sau două grupări hidroxil suplimentare). De exemplu, cand B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, compusul **9** poate fi preparat prin reacţia unui compus **8** cu alchil C1-C6-X în care alchilul menţionat este substituit opţional cu 1-3 fluor şi X este un halogen, Br sau Cl, sau o grupare îndepărtabilă cum ar fi triflat. Compusul **11** poate fi apoi preparat prin cuplarea compusului **9** cu esterul boronic corespunzător compusului **10** utilizând condiţii de reacţie de cuplare încrucişată catalizată de paladiu adecvate, de exemplu, condiţii de reacţie de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator paladiu şi opţional un ligand în prezenţa unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ şi Na_2CO_3 in dioxan la temperaturi ridicate). Compusul **12** poate fi apoi preparat din compusul **11** aşa cum s-a descris mai sus, urmat de îndepărtarea grupării de protecţie pe B dacă este prezentă.

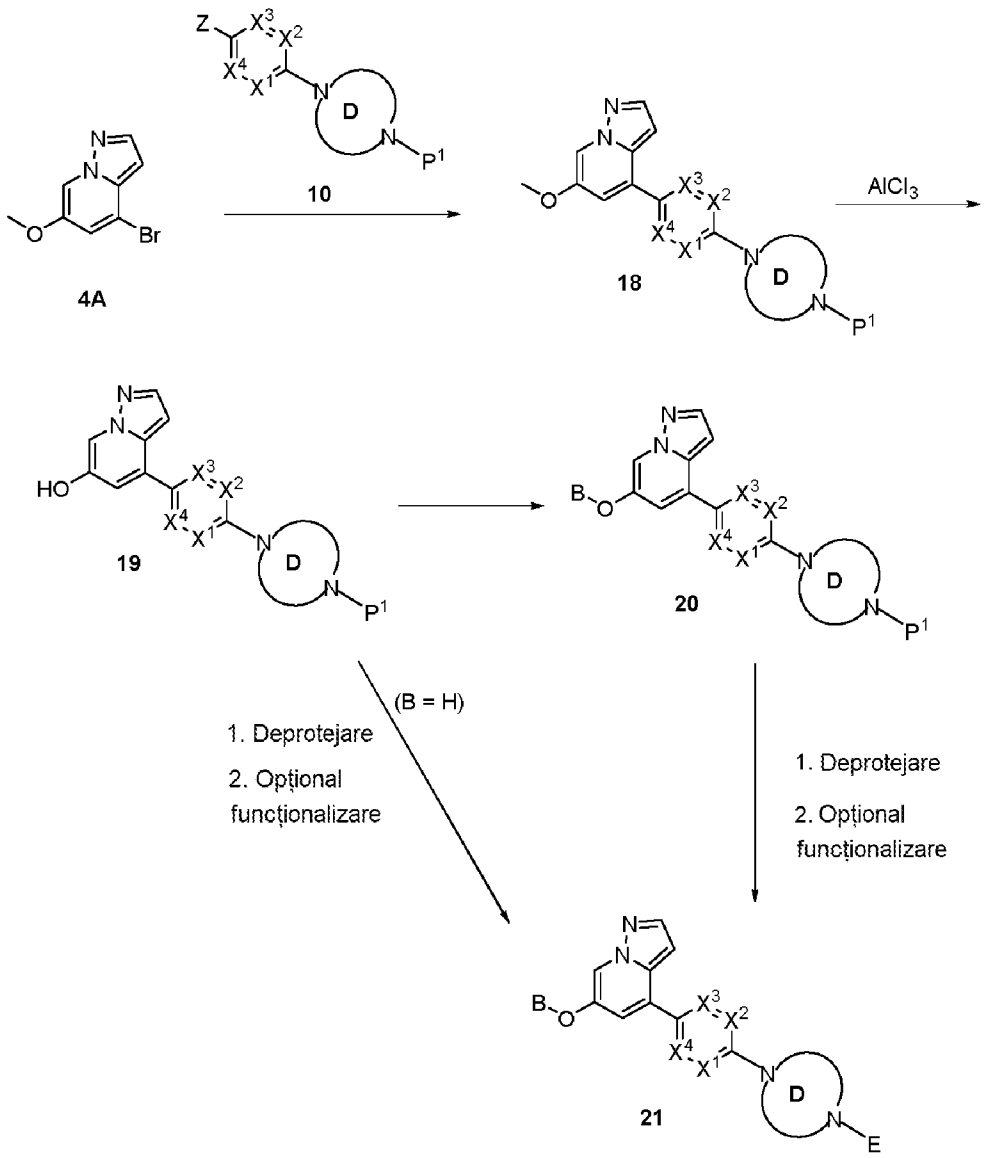


SCHEMA 2

Schema 2 prezintă o altă schemă generală pentru sinteza compusului **12** in care A este CN, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I.**

Compusul **9** (preparat, de exemplu, aşa cum s-a descris in Schema 1) in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** poate fi cuplat cu esterul boronic corespunzător **13** (in care X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I;** L^2 este o grupare îndepărtabilă, un triflat sau o halogenură); Z este -$B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre (alchil C1-C3)), utilizând condiţii de reacţie adecvate de cuplare incrucişată catalizată de paladiu, de exemplu, condiţii de reacţie de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator paladiu şi opţional un ligand în prezenţa unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ şi Na_2CO_3 in dioxan la temperaturi ridicate) pentru a furniza compusul **14.** Compusul **16** poate fi preparat prin cuplarea compusului **14** cu compusul **15** in care Inelul D este aşa cum s-a definit pentru Formula I şi P^1 este o grupare de protecţie la amino, sub condiţii S_NAr adecvate (de exemplu, opţional în prezenţă de K_2CO_3 şi la temperatură ridicată).

Gruparea de protecţie P^1 pe Inelul D al compusului **16** poate fi îndepărtată sub condiţii standard (de exemplu, o grupare Boc poate fi îndepărtată prin tratarea compusului **1** în condiţii acide, de exemplu, HCl) pentru a furniza compusul **12** in care E este H. Alternativ, Inelul D deprotejat poate fi funcţionalizat (adică, reacţionat sau tratat cu un reactiv adecvat) pentru a introduce gruparea E sub condiţii standard descrise mai jos pentru a furniza compusul **12** in care E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** cu excepţia faptului că E nu este H.



SCHEMA 3

Schema 3 prezintă o schemă generală pentru sinteza compusului **21** în care A este H, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I.**

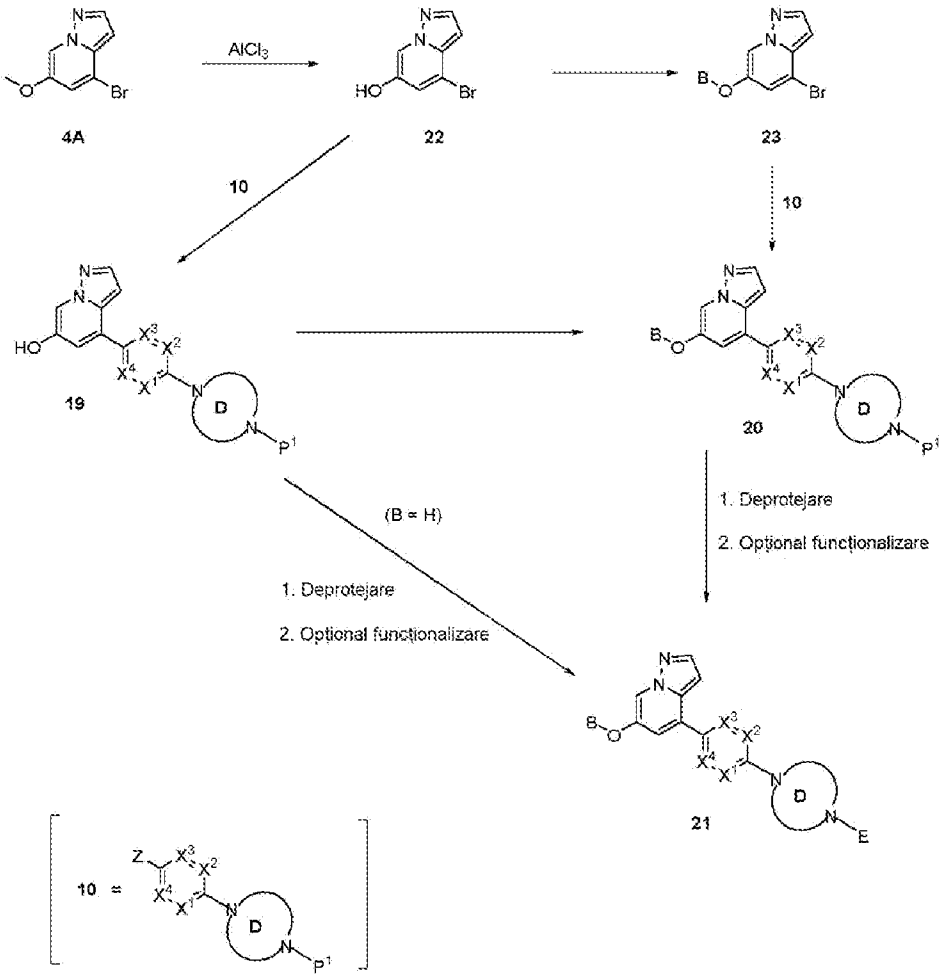
Compusul **18** poate fi preparat prin cuplarea compusului **4A** (preparat de exemplu, aşa cum s-a descris în Schema 1) cu esterul boronic corespunzător compusului **10** (in care Inel D, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**; P^1 este o grupare de protecţie la amino; Z este $-B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre (alchil C1-C3)) utilizând condiţii de reacţie adecvate de cuplare încrucişată catalizată de paladiu, de exemplu, condiţii de reacţie de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator paladiu şi opţional un ligand în prezenţa unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ şi Na_2CO_3 in dioxan la temperaturi ridicate. Compusul **19** poate fi preparat prin tratarea compusului **18** cu triclorură de aluminiu.

Pentru a prepara compusul **21** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen, compusul **20** poate fi preparat prin reacţia unui compus **19** cu reactiv alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-X, dihidroxialchil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-X in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** $hetAr^1$-alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, ($hetCic^a$)alchil C1-C3-X sau $hetCic^a$-X, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt aşa cum s-au definit pentru

Formula **I** şi X este un atom sau o grupare îndepărtabilă (o halogenură sau un triflat), în care fiecare din reactivii menţionaţi este substituit opţional cu o grupare de protecţie (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă gruparea B are una sau două grupări hidroxil suplimentare). De exemplu, cand B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, compusul poate fi preparat prin reacţia unui compus **19** cu un alchil C1-C6-X în care alchilul menţionat este substituit opţional cu 1-3 fluor şi X este un halogen, Br sau Cl. Gruparea de protecţie P^1 pe inelul Inel D al compusului **20** poate fi îndepărtată sub condiţii standard (de exemplu, o grupare Boc poate fi indepărtată prin tratarea compusului **20** în condiţii acide, de exemplu, HCl) pentru a furniza compusul **21** in care E este H. Alternativ, Inelul D deprotejat al compusului **21** poate fi funcţionalizat (adică, reacţionat sau tratat cu un reactiv adecvat) pentru a introduce gruparea E sub condiţii standard descrise mai jos pentru a furniza compusul **21** in care E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I** cu excepţia faptului că E nu este H.

Alternativ, pentru a prepara compusul **21** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen, compusul **19** poate reacţiona cu alchil C1-C6-OH substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-OH, dihidroxialchil C3-C6-OH, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-OH in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**, $hetAr^1$-alchil C1-C3-OH, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-OH, ($hetCic^a$)alchil C1-C3-OH, sau $hetCic^a$-OH, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt definiţi pentru Formula **I,** în care fiecare din reactivii menţionaţi este substituit opţional cu o grupare de protecţie, sub condiţii de reacţie Mitsunobu (de exemplu, PPh_3 şi azodicarboxilat de diizopropil) pentru a furniza compusul **20.** Compusul **21** poate fi apoi preparat din compusul **20** aşa cum s-a descris mai sus, urmat de îndepărtarea grupării de protecţie pe B, dacă este prezentă.

Cand gruparea B este hidrogen, compusul **21** poate fi preparat din compusul **19** in conformitate cu etapele de deprotejare şi opţional funcţionalizare, descrise în acest document.



SCHEMA 4

Schema 4 prezintă o schemă generală alternativă pentru sinteza compusului **21** in care A este H, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I.**

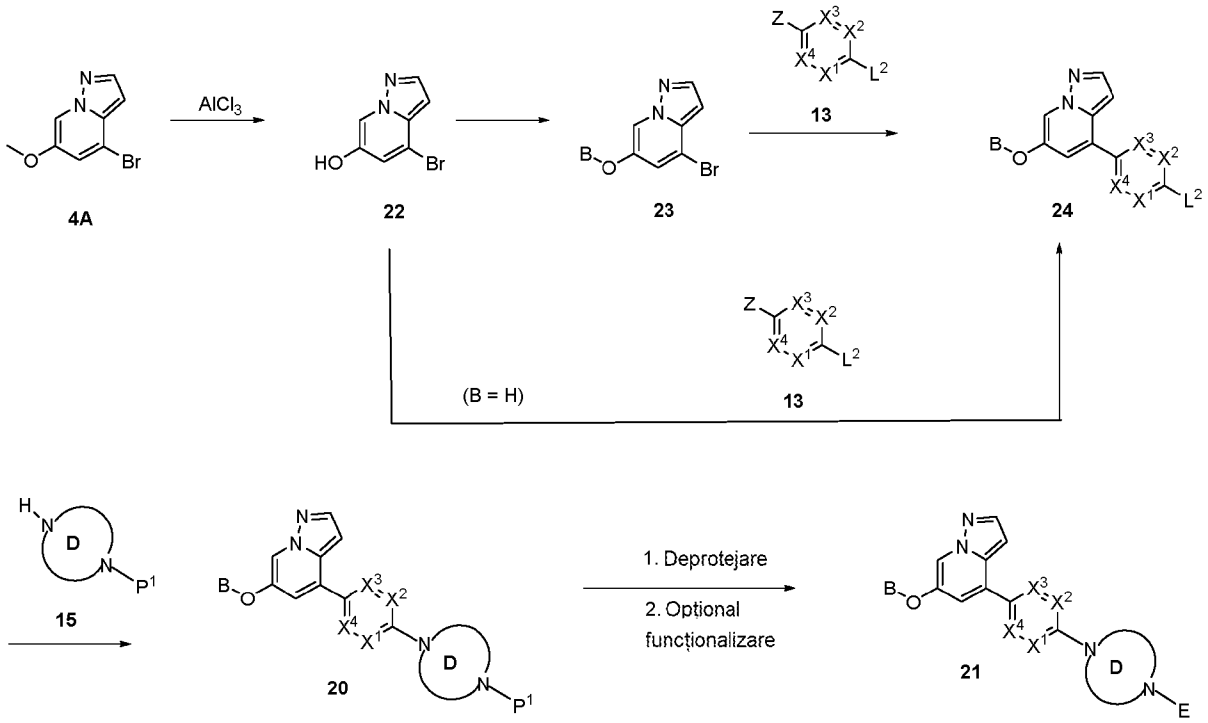
Compusul **22** poate fi preparat prin tratarea compusul **4A** (preparat de exemplu, cum s-a descris în Schema 1) cu triclorură de aluminiu.

Pentru a prepara compusul **21** in care B este hidrogen, compusul **19** poate fi preparat prin cuplarea compusului **22** cu esterul boronic corespunzător compusului **10** (in care Inel D, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I**; P^1 este o grupare de protecţie la amino; Z este -$B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre (alchil C1-C3)) utilizând condiţii de reacţie adecvate de cuplare încrucişată catalizată de paladiu, de exemplu, condiţii de reacţie de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator paladiu şi opţional un ligand în prezenţa unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ şi Na_2CO_3 in dioxan la temperaturi ridicate). Compusul **21** poate fi preparat din compusul **19** in conformitate cu procedeul descris pentru Schema 3.

Alternativ, pentru a prepara compusul **21** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen, compusul **23** poate fi preparat prin reacţia unui compus **22** cu alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-X, dihidroxialchil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-X in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** $hetAr^1$-alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, ($hetCic^a$)alchil C3-C6-X sau $hetCic^a$-X, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt definiţi pentru Formula **I** şi X este un atom sau o grupare îndepărtabilă (o halogenură sau un triflat), în care fiecare din reactivii menţionaţi este substituit opţional cu o grupare de protecţie (de exemplu,

o grupare t-butildimetilsilil dacă gruparea B are una sau două grupări hidroxil suplimentare). De exemplu, cand B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, compusul **23** poate fi preparat prin reacţia unui compus **22** cu un alchil C1-C6-X în care alchilul menţionat este substituit opţional cu 1-3 fluor şi X este un halogen Br sau Cl, sau un triflat. Compusul **20** poate fi preparat prin cuplarea compusului **23** cu compusul **10** aşa cum s-a descris in Schema 3. Compusul **21** poate fi preparat din compusul **20** in conformitate cu procedeul descris pentru Schema 3.

Alternativ, pentru a prepara compusul **21** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen, compusul **19** poate reacţiona cu alchil C1-C6-OH substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-OH, dihidroxialchil C3-C6-OH, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)Alchil C1-C6-OH in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** $hetAr^1$-alchil C1-C3-OH, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-OH, ($hetCic^a$)alchil C1-C3-OH, sau $hetCic^a$-OH, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt definiţi pentru Formula **I,** in care fiecare din reactivii menţionaţi este substituit opţional cu o grupare de protecţie, sub Mitsunobu condiţii de reacţie (de exemplu, PPh_3 şi azodicarboxilat de diizopropil) pentru a furniza compusul 2**0.** Compusul **21** poate fi apoi preparat din compusul **20** aşa cum s-a descris pentru Schema 3, urmat de îndepărtarea grupării de protecţie pe B, dacă este prezentă.



SCHEMA 5

Schema 5 prezintă o schemă generală alternativă pentru sinteza compusului **21** in care A este H, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I.**

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

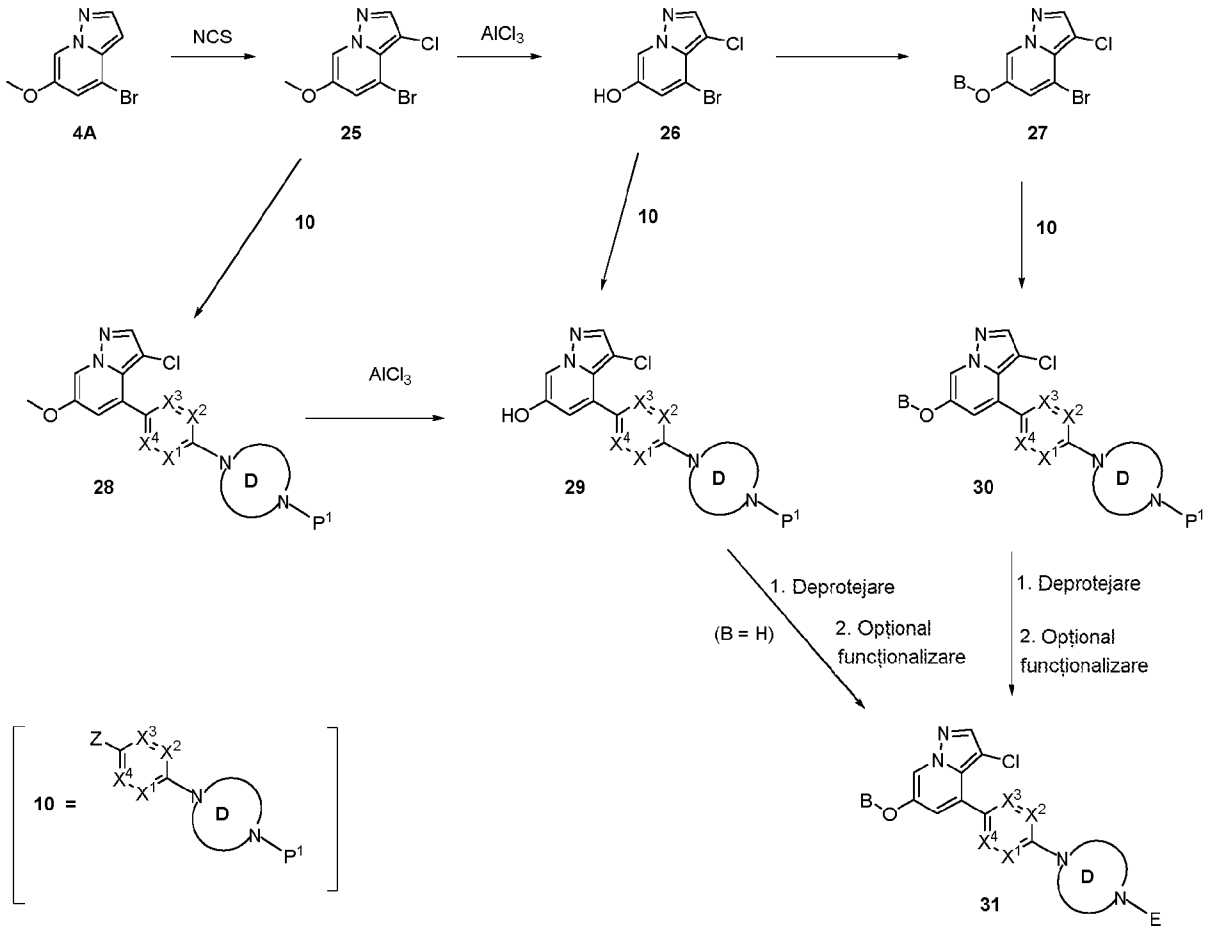
Pentru a prepara compusul **21** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen, compusul **23** poate fi preparat prin reacţia unui compus **22** cu alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-X, dihidroxialchil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)Alchil C1-C6-X in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** $hetAr^1$-alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X , ($hetCic^a$)Alchil C3-C6-X sau $hetCic^a$-X, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt definiţi pentru Formula **I** şi X este un atom sau o grupare indepărtabilă (o halogenură sau un triflat), în care fiecare din reactivii menţionaţi este substituit opţional cu o grupare de protecţie (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă gruparea B are una sau două grupări hidroxil suplimentare). De exemplu, cand B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, compusul poate fi preparat prin reacţia unui compus **22** cu un alchil C1-C6-X în care alchilul menţionat este substituit opţional cu 1-3 fluor şi X este un halogen, Br sau Cl, sau triflat.

Compusul **24** poate fi preparat prin reacţia unui compus **23** cu esterul boronic **13** (in care X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I;** L^2 este un triflat sau o halogenură); Z este-$B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre (alchil C1-C3)) utilizând condiţii de reacţie adecvate de cuplare încrucişată catalizată de paladiu, de exemplu, condiţii de reacţie de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator paladiu şi opţional un ligand în prezenţa unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ şi Na_2CO_3 in dioxan la temperaturi ridicate).

Pentru a prepara compusul **21** in care B este hidrogen, compusul **24** poate fi preparat prin reacţia unui compus **22** direct cu compusul **13** aşa cum s-a descris mai sus.

Compusul **20** poate fi preparat prin cuplarea compusului **24** cu compusul **15** in care P^1 este o grupare de protecţie la amino sub condiţii S_NAr adecvate (de exemplu, opţional in prezenţă de K_2CO_3 şi la temperatură ridicată).

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



SCHEMA 6

Schema 6 prezintă o schemă generală pentru sinteza compusului **31** în care A este Cl, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I.**

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

Compusul **26** poate fi preparat prin tratarea compusul **25** cu triclorură de aluminiu.

Pentru a prepara compusul **31** in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I**, altul decat hidrogen, compusul **27** poate fi preparat prin reacţia unui compus **26** cu alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-X, dihidroxialchil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-X in care R^1 şi R^2 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** $hetAr^1$-alchil C1-C3-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, $(hetCic^a)$alchil C3-C6-X sau $hetCic^a$-X, in care $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt definiţi pentru Formula I şi X este un atom sau o grupare îndepărtabilă (o halogenură sau un triflat), în care fiecare din reactivii

menţionaţi este substituit opţional cu o grupare de protecţie (de exemplu, o grupare t-butildimetilsilil dacă gruparea B are una sau două grupări hidroxil suplimentare). De exemplu, cand B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, compusul poate fi preparat prin reacţia unui compus **26** cu un alchil C1-C6-X in care alchilul menţionat este substituit opţional cu 1-3 fluor şi X este un halogen, Br sau Cl, sau un triflat.

Compuşi **28** (in care gruparea B este metil), **29** (in care gruparea B este hidrogen) şi **30** (in care gruparea B este alta decat hidrogen) poate fi preparat prin cuplarea compuşilor **25, 26** şi respectiv **27** cu esterul boronic corespunzător compusului **10** (in care Inel D, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I;** P^1 este o grupare de protecţie la amino; Z este -$B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre (alchil C1-C3)) utilizând condiţii de reacţie adecvate de cuplare încrucişată catalizată de paladiu, de exemplu, condiţii de reacţie de cuplare Suzuki (de exemplu, un catalizator paladiu şi opţional un ligand în prezenţa unei baze anorganice, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$ şi Na_2CO_3 in dioxan la temperaturi ridicate).

Gruparea de protecţie P^1 pe Inelul D al compusului **29** sau **30** poate fi îndepărtată sub condiţii standard (de exemplu, o grupare Boc poate fi îndepărtată prin tratarea compusului **29** sau **30** în condiţii acide, de exemplu, HCl) pentru a furniza compusul **31** in care E este H. Alternativ, Inelul D deprotejat poate fi funcţionalizat (adică, reacţionat sau tratat cu un reactiv adecvat) pentru a include gruparea E sub condiţii standard descrise mai jos pentru a furniza compusul **31** in care E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I** cu excepţia faptului că E nu este H.

Inelul D din compuşii **12, 21** şi **31** descrişi în Schemele 1-6 poate fi funcţionalizat (adică, reacţionat sau tratat cu un reactiv adecvat) pentru a include o grupare E, în care E este oricare din grupările E definite pentru Formula **I** cu excepţia hidrogenului, utilizand chimia standard bine cunoscută persoanelor calificate în domeniu. Aşa cum s-a utilizat in acest document, termenul „funcţionalizat" se referă la etapa unui procedeu în care un compus cu Formula **12, 21** sau **31** in care E este hidrogen este reacţionat sau tratat cu un reactiv adecvat pentru a furniza un compus cu Formula **12, 21** sau **31** in care E este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** altul decat hidrogen.

De exemplu, un compus cu Formula **I** in care E este (alchil C1-C6)C(=O)-substituit opţional cu unu până la trei fluor; (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu unu până la trei fluor; (alcoxi C1-C6)C(=O)-; (cicloalchil C3-C6)C(=O)- (în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6 sau un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O); Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- (in care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, sau alcoxi C1-C6); $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- (în care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6, sau alcoxi C1-C6); sau $hetCic^1$(alchil C1-C6)C(=O)-, poate fi obţinut prin tratarea compusului **12** având un Inel D deprotejat (adică, compusul **12** in care E este hidrogen) cu un acid carboxilic corespunzător utilizând condiţii convenţionale de formare a legăturii de amidă, de exemplu prin tratarea acidul carboxilic corespunzător cu un agent de activare (de exemplu, HATU), urmată de adăugarea compusului **12** avand un Inel D deprotejat (adică, în care E este H) în prezenţa unei baze (de exemplu, DIEA) într-un solvent adecvat (DMA) pentru a furniza un compus **12** funcţionalizat (adică, în acest caz compusul **12** in care E este (alchil C1-C6)C(=O)-substituit opţional cu unu până la trei fluor; (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu unu până la trei fluor; (alcoxi C1-C6)C(=O)-; (cicloalchil C3-C6)C(=O)- (in care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- sau un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O); Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- (în care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, sau alcoxi C1-C6); $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- (în care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, sau alcoxi C1-C6); sau $hetCic^1$(Alchil C1-C6)C(=O)-). Acelaşi chimism poate fi utilizat cu compuşii **21** şi **31** pentru a prepara compuşii **21** şi **31** funcţionalizaţi (adică, în acest caz compuşii **21** şi respectiv **31**, in care E este (alchil C1-C6)C(=O)-substituit opţional cu unu până la trei fluor; (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu unu până la trei fluor; (alcoxi C1-C6)C(=O)-; (cicloalchil C3-C6)C(=O)- (în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- sau un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O); Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)- (in care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, sau alcoxi C1-C6); $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)- (în care porţiunea alchil este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, sau (C1-C6)alcoxi); sau $hetCic^1$(alchil C1-C6)C(=O)-).

Ca un alt exemplu, un compus cu Formula **I** in care E este $hetCic^1C(=O)$- sau $R^3R^4NC(=O)$- poate fi preparat prin activarea la inceput a azotului deprotejat al inelului in Inelul D

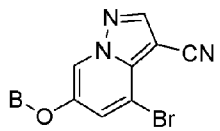
din compusul **12** (adică, în care E este H) cu trifosgen în prezenţă de DIEA şi în DCM, urmată de adăugarea unui reactiv amină având formula $hetCic^1$-H sau R^3R^4NH (in care $hetCic^1$-H este un heterociclu cu 4-6 membri saturat avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S în care inelul are cel puţin un atom de N în inel şi "-H" indică faptul că hidrogenul este la atomul de azot din inel, în care heterociclul menţionat este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alcoxi C1-C6 selectaţi în mod independent) pentru a furniza a compus funcţionalizat **12** (adică, în acest caz compusul **12** in care E este $hetCic^1C(=O)$- sau $R^3R^4NC(=O)$-). Acelaşi chimism poate fi utilizat cu compuşii **21** şi **31** pentru a prepara compuşii **21** şi **31** funcţionalizaţi (adică, în acest caz compuşii **21** şi respectiv **31**, in care E este $hetCic^1C(=O)$- sau $R^3R^4NC(=O)$-).

Ca un alt exemplu, un compus cu Formula **I** in care E este alchil C1-C6 substituit opţional cu unu până la trei fluor, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetCic^1$alchil C1-C6-, poate fi preparat prin tratarea compusului **12** deprotejat (adică, în care E este H) cu un reactiv corespunzător având formula alchil C1-C6-X substituit opţional cu unu până la trei fluor, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, Ar^1alchil C1-C6-X, $hetAr^2$alchil C1-C6-X, sau $hetCic^1$alchil C1-C6-X in care X este Br sau Cl, in prezenţă de DIEA intr-un solvent la temperaturi ambiante sau ridicate) pentru a furniza un compus **12** funcţionalizat (adică, în acest caz compusul **12** in care E este alchil C1-C6 substituit opţional cu unu până la trei fluor, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetCic^1$alchil C1-C6-). Acelaşi chimism poate fi utilizat cu compuşii **21** şi **31** pentru a prepara compuşii **21** şi **31** funcţionalizaţi (adică, în acest caz compuşii **21** şi respectiv **31**, in care E este alchil C1-C6 substituit opţional cu unu până la trei fluor, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor, Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetCic^1$alchil C1-C6-).

Ca un alt exemplu, un compus cu Formula **I** in care E este alchil C1-C6 substituit opţional cu unu până la trei fluor; (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetCic^1$alchil C1-C6-), poate fi preparat prin tratarea compusului **12** deprotejat (adică, în care E este H), cu aldehida corespunzătoare, de exemplu, (C1-C5 alchil(C=O)H substituită opţional cu unu până la trei fluor; (alcoxi C1-C6)(alchil C1-C5)C(=O)H substituită opţional cu unu până la trei fluor; Ar^1(alchil C1-C5)C(=O)H; $hetAr^2$(alchil C1-C5)C(=O)H; sau $hetCic^1$(alchil C1-C5)-C(=O)H, in prezenţa unui agent reducător, de exemplu, $NaBH(AcO)_3$ pentru a furniza un compus **12** funcţionalizat (adică, în acest caz compusul **12** in care E este alchil C1-C6 substituit opţional cu unu până la trei fluor; (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetCic^1$alchil C1-C6-). Acelaşi chimism poate fi utilizat cu compuşii **21** şi **31** pentru a prepara compuşii **21** şi **31** funcţionalizaţi (adică, în acest caz compuşii **21** şi respectiv **31**, in care E este alchil C1-C6 substituit opţional cu unu până la trei fluor; (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor; Ar^1alchil C1-C6-, $hetAr^2$alchil C1-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor, sau $hetCic^1$alchil C1-C6-).

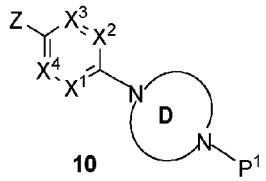
Corespunzător, de asemenea în acest document este furnizat un procedeu pentru prepararea unui compus cu Formula **I** sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia aşa cum s-a definit in acest document care cuprinde:

(a) pentru un compus cu Formula **I** in care E este H, A este CN, $-CH_2CN$ sau - $CH(CN)CH_3$ şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, şi Inel D sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cuplarea compusului **9** corespunzător având formula



9

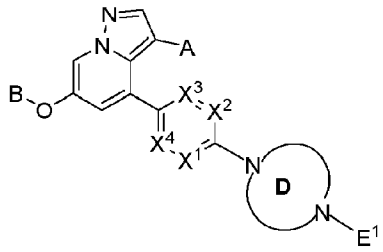
in care B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** cu un ester boronic corespunzător cu Formula **10**



10

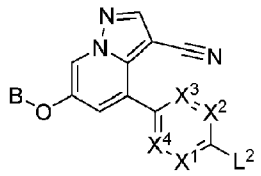
in care P^1 este o grupare de protecţie la amino, Z este -$B(OR^x)(OR^y)$ in care R^x şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre alchil C1-C3, şi X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** în prezenţă de catalizator de paladiu şi opţional un ligand şi în prezenţa unei baze, urmată de îndepărtarea grupării de protecţie; sau

(b) pentru un compus cu Formula **I** in care A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I** cu excepţia faptului că E nu este hidrogen, funcţionalizarea unui compus corespunzător cu formula



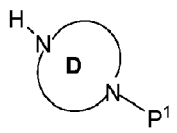
in care A, Inel D, B, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I** şi E^1 este hidrogen; sau

(c) pentru un compus cu Formula **I** în care A este CN, şi Inel D, B, X^1, X^2, X^3, X^4 şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** reacţia compusului corespunzător cu Formula **14**



14

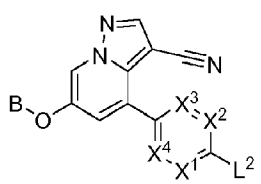
in care B, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I** şi L^2 este o grupare sau atom îndepărtabil, cu un compus cu Formula **15**



15

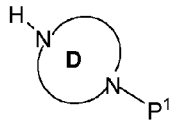
in care P^1 este o grupare de protecţie la amino, urmată de îndepărtarea grupării de protecţie P^1 şi opţional funcţionalizarea Inelului D; sau

(d) pentru un compus cu Formula **I** în care E este H, A este CN, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, şi Inel D sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cuplare un compus cu Formula **14**

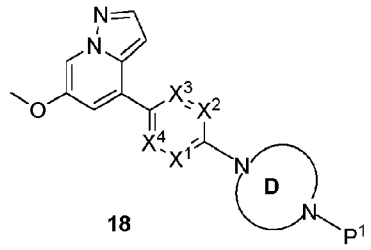


14

in care L^2 este o grupare sau atom îndepărtabil şi B, X^1, X^2, X^3, şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cu un compus cu Formula **15**

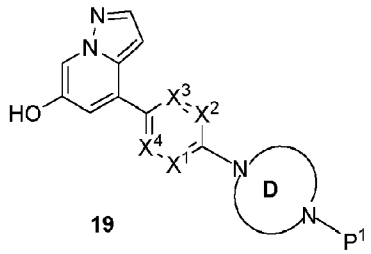


in care P^1 este o grupare de protecţie la amino, urmată de îndepărtarea grupării de protecţie P^1; sau
(e) pentru un compus cu Formula **I** în care A este H, B este H, şi X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** tratarea unui compus cu Formula **18**



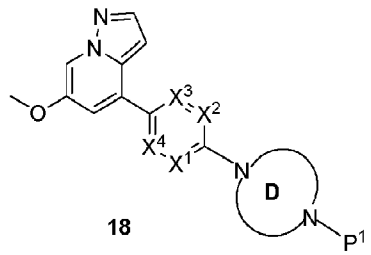
18

in care P^1 este o grupare de protecţie la amino şi X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cu triclorură de aluminiu pentru a furniza compusul **19**



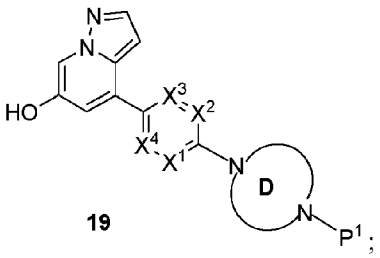
19

in care Inel D, X^1, X^2, X^3, şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I** şi P^1 este o grupare de protecţie la amino;
urmată de îndepărtarea grupării de protecţie P^1 şi opţional funcţionalizarea Inelului D; sau
(f) pentru un compus cu Formula **I** in care A este H, B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6, dihidroxialchil C3-C6, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6, ($hetAr^1$)alchil C1-C3, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3, ($hetCic^a$)alchil C1-C3, sau $hetCic^a$, in care R^1, R^2, $hetAr^1$, $hetCic^a$, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,**
(i) tratarea unui compus cu Formula **18**



18

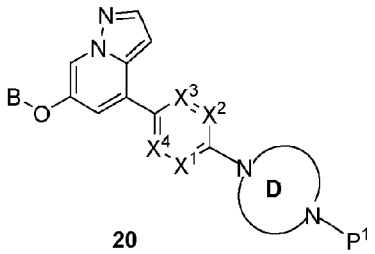
in care P^1 este o grupare de protecţie la amino şi X^1, X^2, X^3, X^4 şi Inel D sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cu triclorură de aluminiu pentru a furniza compusul **19**



19

in care Inelul D este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** P^1 este o grupare de protecţie la amino, şi X^1, X^2, X^3, şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I;**

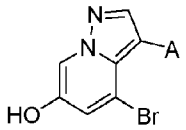
(ii) reacţia unui compus **19** cu alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6-X în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6, dihidroxialchil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-X substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)alchil C1-C6-X, ($hetAr^1$)alchil C3-C6-X, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-X, ($hetCic^a$)alchil C3-C6-X, sau $hetCic^a$-X, in care R^1, R^2, $hetAr^1$ şi $hetCic^a$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I** şi X este o halogenură sau un triflat, în prezenţa unei baze, pentru a furniza compusul **20**



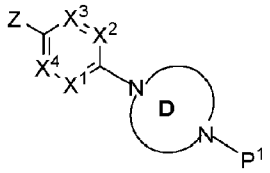
20

in care Inelul D este aşa cum s-a definit pentru D cu Formula **I,** P^1 este o grupare de protecţie la amino, X^1, X^2, X^3, şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I** şi B este alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, hidroxialchil C2-C6, dihidroxialchil C3-C6, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor, (R^1R^2N)Alchil C1-C6, ($hetAr^1$)alchil C1-C3, (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3, ($hetCic^a$)alchil C1-C3, sau $hetCic^a$, in care R^1, R^2, $hetAr^1$, $hetCic^a$ sunt aşa cum s-au definit pentru Formula I, urmată de îndepărtarea grupării de protecţie P^1 şi opţional funcţionalizarea Inelului D; sau

(g) pentru un compus cu Formula **I** în care A este H sau Cl, B este H, şi X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** tratarea unui compus cu formula

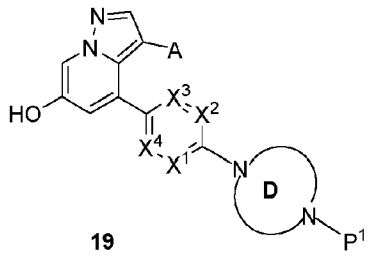


in care A este H sau Cl cu un ester boronic corespunzător cu Formula **10**



10

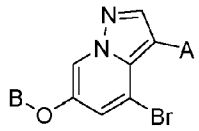
in care Inel D, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I;** P^1 este o grupare de protecţie la amino; Z este $-B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre alchil C1-C3, pentru a furniza un compus cu Formula **19**



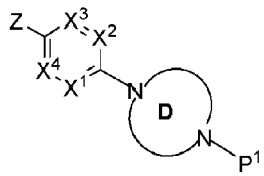
19

in care Inel D, X^1, X^2, X^3, şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** P^1 este o grupare de protecţie la amino şi A este H sau Cl, urmată de îndepărtarea grupării de protecţie P^1 şi opţional funcţionalizarea Inelului D; sau

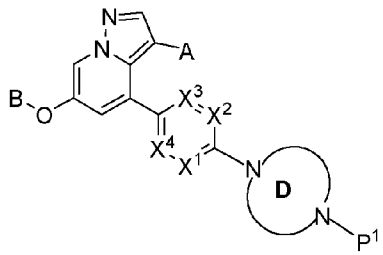
(h) pentru un compus cu Formula **I** în care A este H sau Cl, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cuplarea unui compus cu formula



în care A este H sau Cl, şi B este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** cu un ester boronic corespunzător cu Formula **10**

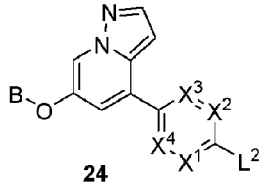


în care Inel D, X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I;** P^1 este o grupare de protecţie la amino, şi Z este $-B(OR^x)(OR^y)$ şi R^z şi R^y sunt H sau alchil C1-C6, sau R^x şi R^y împreună cu atomii la care ei sunt conectaţi formează un inel cu 5-6 membri substituit opţional cu 1-4 substituenţi selectaţi dintre alchil C1-C3, în prezenţa unui catalizator de paladiu şi opţional a unui ligand şi în prezenţa unei baze, pentru a furniza un compus cu formula



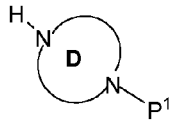
in care Inel D, X^1, X^2, X^3, X^4 şi B sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I;** A este H sau Cl; şi P^1 este o grupare de protecţie la amino, urmată de îndepărtarea grupării de protecţie P^1 şi opţional funcţionalizarea Inelului D;

(i) pentru un compus cu Formula **I** în care A este H, şi B, X^1, X^2, X^3, X^4, Inel D şi E sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cuplarea unui compus cu Formula **24**

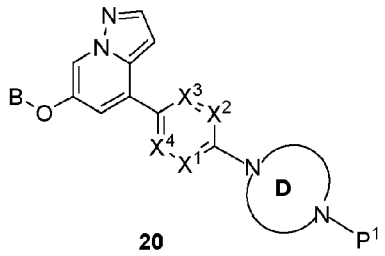


24

in care L^2 este o grupare îndepărtabilă şi B, X^1, X^2, X^3, şi X^4 sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** cu un compus cu Formula **15**



in care P^1 este o grupare de protecţie la amino şi Inel D este aşa cum s-a definit pentru Formula **I,** pentru a furniza un compus cu Formula **20**



20

in care P^1 este o grupare de protecţie la amino, şi Inel D, X^1, X^2, X^3, X^4, şi B sunt aşa cum s-au definit pentru Formula **I,** urmată de îndepărtarea grupării de protecţie P^1 şi opţional funcţionalizarea Inelului D; şi

îndepărtarea oricărei grupări de protecţie suplimentare dacă este prezentă, şi opţional formarea unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Termenul „grupare de protecţie la amino“ aşa cum s-a utilizat in acest document se referă la un derivat al grupărilor utilizate în mod obişnuit pentru a bloca sau proteja o grupare amino în timp ce reacţiile sunt efectuate pe alte grupări funcţionale ale compusului. Exemplele de grupări de protecţie adecvate pentru utilizare în oricare din procedeele descrise in acest document includ carbamaţi, amide, alchil şi grupări aril, imine, precum şi mulţi derivaţi la heteroatomul N care se pot îndepărta pentru a regenera gruparea dorită de amină. Exemplele nelimitative de grupări de protecţie la amino sunt acetil, trifluoroacetil, t-butiloxicarbonil (“Boc“), benziloxicarbonil (“CBz“) şi 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (“Fmoc“). Alte exemple de astfel de grupări, şi alte grupări de protecţie, sunt găsite în T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

Grupările hidroxil pot fi protejate cu orice grupări de protecţie la hidroxil convenabile, de exemplu aşa cum s-a descris in T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006. Exemplele includ benzil, tritil şi silil eteri.

Atomii de azot din compuşii descrişi în oricare din metodele de mai sus pot fi protejaţi cu orice grupare de protecţie la azot convenabilă, de exemplu aşa cum s-a descris in Greene & Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", ed. a 2-a New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplele de grupări de protecţie la azot includ grupări acil şi alcoxicarbonil, t-butoxicarbonil (BOC), fenoxicarbonil, şi [2-(trimetilsilil)etoxi]metil (SEM).

Capacitatea compuşilor testaţi de a acţiona ca inhibitori ai RET poate fi demonstrată prin testul descris in Exemplul A. Valorile IC_{50} sunt prezentate in **Tabelul 5.**

În unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document prezintă inhibare puternică şi selectivă a RET. De exemplu, compuşii furnizaţi în acest document prezintă potenţă nanomolară împotriva RET de tip sălbatic şi selectează mutanţii RET, incluzând fuziunea KIF5B-RET şi mutaţia gatekeeper V804M, cu activitate minimă faţă de kinazelor înrudite.

În unele realizări, compuşii cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestora, ţintesc selectiv o kinază RET. De exemplu, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, poate ţinti selectiv o kinază RET faţă de o altă kinază sau ţintă non-kinază.

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

realizări, selectivitatea pentru o kinază RET faţă de o altă kinază este măsurată într-un test celular (de exemplu, un test celular aşa cum s-a prevăzut în acest document).

In unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document pot prezenta selectivitate pentru o kinază RET faţă de o kinază KDR (de exemplu, VEGFR2). În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET faţă de o kinază KDR este observată fără pierderea potenţei mutantei gatekeeper. In unele realizări, selectivitatea faţă de o kinază KDR este cel puţin de 10 ori (de exemplu, cel puţin o selectivitate de 40 de ori; cel puţin o selectivitate de 50 de ori; cel puţin o selectivitate de 60 de ori; cel puţin o selectivitate de 70 de ori; cel puţin o selectivitate de 80 de ori; cel puţin o selectivitate de 90 de ori; cel puţin o selectivitate de 100 de ori; cel puţin o selectivitate de 150 de ori; cel puţin o selectivitate de 200 de ori; cel puţin o selectivitate de 250 de ori; cel puţin o selectivitate de 300 de ori; cel puţin o selectivitate de 350 de ori; sau cel puţin o selectivitate de 400 de ori) în comparaţie cu inhibarea KIF5B-RET (adică compuşii au fost mai potenţi împotriva KIF5B-RET decat impotriva KDR). In unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET faţă de o kinază KDR este de aproximativ 30 de ori. În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET faţă de o kinază KDR este de cel puţin 100 de ori. În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET faţă de o kinază KDR este de cel puţin 150 de ori. În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET faţă de o kinază KDR este de cel puţin 400 de ori. Fără a fi legată de vreo teorie, se consideră că o inhibare puternică a kinazei KDR este o caracteristică comună printre inhibitorii multikinazici (MKI) care ţintesc RET şi poate fi sursa toxicităţii limitatoare a dozei, observate la astfel de compuşi.

În unele realizări, inhibarea V804M a fost similară cu cea observată pentru RET de tip sălbatic. De exemplu, inhibarea V804M a fost aproximativ de 2 ori (de exemplu, aproximativ 5 de ori, aproximativ 7 de ori, aproximativ 10 de ori) inhibarea RET de tip sălbatic (adică compuşii au fost in mod similar potenţi împotriva RET de tip sălbatic şi a V804M). În unele realizări, selectivitatea pentru o kinază RET de tip sălbatic sau V804M faţă de o altă kinază este măsurată intr-un test al enzimei (de exemplu, un test enzimatic aşa cum s-a prevăzut în acest document). În unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document prezintă citotoxicitate selectivă pentru celule RET-mutante.

În unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document prezintă penetranţa creierului şi/sau a sistemului nervos central (SNC). Astfel de compuşi sunt capabili să treacă bariera hematoencefalică şi să inhibe kinaza RET în creier şi/sau în alte structuri ale SNC. In unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică intr-o cantitate eficientă terapeutic. De exemplu, tratamentul unui pacient cu cancer (de exemplu, un cancer asociat cu RET, un cancer la creier sau SNC asociat cu RET) poate include administrarea (de exemplu, administrarea orală) a compusului la pacient. În unele astfel de realizări, compuşii furnizaţi în acest document sunt utili pentru tratarea unei tumori cerebrale primare sau a unei tumori cerebrale metastazice.

În unele realizări, compuşii cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestora, prezintă una sau mai multe dintre absorbţie GI ridicată, clearance scăzut şi potenţial scăzut de interacţiuni medicamentoase.

Compuşii cu Formula I sunt utili pentru tratarea bolilor şi tulburărilor asociate cu RET, de exemplu, tulburări proliferative, cancere, incluzând cancere hematologice şi tumori solide.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termeni „tratează“ sau „tratament“ se referă la măsuri terapeutice sau paliative. Rezultatele clinice benefice sau dorite includ, ameliorarea, totală sau parţială, a simptomelor asociate cu o boală sau tulburare sau stare, diminuarea extinderii bolii, stabilizarea stării bolii (adică, neagravare), intarzierea sau incetinirea progresiei bolii , ameliorarea sau palierea stării de boală (de exemplu, a unuia sau mai multor simptome ale bolii), şi remisia (indiferent dacă este parţială sau totală), dacă este detectabilă sau nedetectabilă. „Tratament“ poate de asemenea să însemne prelungirea supravieţuirii în comparaţie cu supravieţuirea aşteptată fără tratament.

Aşa cum s-a utilizat in acest document, termenii „subiect“, „individ“, sau „pacient“,utilizaţi interschimbabil, se referă la orice animal, incluzând şoareci, şobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, vite, oi, cai, primate, şi oameni. În unele realizări, pacientul este un om. În unele realizări, subiectul a experimentat şi/sau a prezentat cel puţin un simptom al bolii sau tulburării de tratat şi/sau prevenit. În unele realizări, subiectul a fost identificat sau diagnosticat ca avand un cancer cu dereglarea unei gene RET, a unei proteine RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea (un cancer asociat cu RET) (de exemplu, aşa cum s-a determinat utilizand un test sau kit aprobat de o agenţie de reglementare, de exemplu, aprobat de FDA). În unele realizări, subiectul are o tumoare care este pozitivă pentru o dereglare a unei gene RET, unei proteine RET, sau a expresiei sau activitţii, sau nivelului oricăreia dintre ele (de exemplu, aşa cum s-a determinat utilizand un test sau kit aprobat de o agenţie de

reglementare). Subiectul poate fi un subiect cu o tumoare(tumori) pozitive pentru o dereglare a unei gene RET, a unei proteine RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele (de exemplu, identificat ca pozitiv utilizand un test sau kit aprobat de o agenţie de reglementare de exemplu, aprobat de FDA). În unele realizări, subiectul este suspectat că are 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, a unei proteine RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele (şi opţional înregistrarea clinică indică faptul că subiectul ar trebui să fie tratat cu oricare din compoziţiile furnizate în acest document). În unele realizări, pacientul este un pacient pediatric.

Termenul „pacient pediatric“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un pacient sub vârsta de 21 de ani la timpul diagnosticării sau tratamentului. Termenul „pediatric“ poate fi divizat in plus in diferite subpopulaţii incluzând: nou-născuţi (de la naştere până în prima lună de viaţă); sugari (vârsta de 1 lună până la doi ani); copii (vârsta de doi ani până la 12 ani); şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani până la 21 de ani (până la cel de-al douăzeci şi doilea an de la naştere)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 1Ed. a 5-a Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; şi Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, ed. a 2-a Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. În unele realizări, un pacient pediatric este de la naştere până în primele 28 de zile de viaţă, de la vârsta de 29 de zile până la vârsta mai mică de doi ani, de la doi ani până la mai puţin de 12 ani sau de la vârsta de 12 ani până la 21 de ani (până la cea de a douăzeci şi doua aniversare de la naştere). În unele realizări, un pacient pediatric este de la naştere până în primele 28 de zile de viaţă, de la vârsta de 29 de zile până la vârsta mai mică de 1 an, de la o lună la mai puţin de patru luni, de la vârsta de trei luni la mai puţin de şapte luni, de la vârsta de la sase luni până la vârsta mai mică de 1 an, de la vârsta de 1 an până la mai puţin de 2 ani, de la varsta de 2 ani până la mai puţin de 3 ani, de la vârsta de 2 ani până la mai puţin de şapte ani, de la vârsta de 3 ani până la mai puţin de 5 ani, de la vârsta de 5 ani până la mai puţin de 10 ani, de la vârsta de 6 ani până la mai puţin de 13 ani, de la vârsta de 10 ani până la mai puţin de 15 ani sau de la vârsta de 15 ani până la mai puţin de 22 de ani.

Termenul „cancer asociat cu RET“ aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la cancere asociate cu, sau avand o dereglare a unei gene RET, unei kinaze RET (denumite de asemenea în acest document protein kinază RET), sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele. Exemplele nelimitative de cancer asociat cu RET sunt descrise în acest document.

Exprimarea „dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre ele“ se referă la o mutaţie genetică (de exemplu, o translocare a genei RET care conduce la expresia unei proteine de fuziune, o deleţie într-o genă RET care conduce la expresia unei proteine RET care include o deleţie de cel puţin un aminoacid în comparaţie cu proteina RET de tip sălbatic, o mutaţie într-o genă RET care conduce la expresia unui proteine RET cu una sau mai multe mutaţii punctuale, sau o versiunea alternativă îmbinată a unei RET ARNm care conduce la o proteină RET având o deleţie de cel puţin un aminoacid în proteina RET în comparaţie cu proteina RET de tip sălbatic) sau o amplificare a genei RET care conduce la supraexprimarea unei proteine RET sau unei activităţi autocrine care rezultă din supraexprimarea unei gene RET intr-o celulă care conduce la o creştere patogenă în activitatea unui domeniu al kinazei dintr-o proteină RET (de exemplu, un domeniu kinazic activ constitutiv al unei proteine RET) intr-o celulă. Un alt exemplu, o dereglare a unei gene RET, a unei proteine RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele, poate fi o mutaţie într-o genă RET care codifică o proteină RET care este activă constitutiv sau are activitate crescută în comparaţie cu o proteină codificată de o genă RET care nu include mutaţia. De exemplu, o dereglare a unei gene RET, a unei proteine RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele, poate fi rezultatul unei translocări a genei sau cromozomului care conduce la expresia unei proteine de fuziune care conţine o primă porţiune a RET care include un domeniu kinazic funcţional, şi o a doua porţiune a unei proteine partener (adică, care nu este RET). În unele exemple, dereglarea unei gene RET, a unei proteine RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele poate fi un rezultat al unei translocări a genei RET cu o altă genă non-RET. Exemplele nelimitative de proteine de fuziune sunt descrise in Tabelul 1. Exemplele nelimitative de mutaţii punctuale/inserţii/deleţii ale proteinei kinază RET sunt descrise în Tabelul 2. Exemplele suplimentare de mutaţii ale proteinei kinază RET (de exemplu, mutaţii punctuale) sunt mutaţii RET rezistente la inhibitor. Exemplele nelimitative de mutaţii RET rezistente la inhibitor sunt descrise în Tabelele 3 şi 4.

Termenul “de tip sălbatic“ descrie un acid nucleic (de exemplu, o genă RET sau RET ARNm) sau proteină (de exemplu, o proteină RET) care este găsită la un subiect care nu are o

boală asociată cu RET, de exemplu, un cancer asociat cu RET (şi opţional de asemenea nu are un risc crescut de dezvoltarea a unei boli asociate cu RET şi/sau nu este suspectat de a avea o boală asociată cu RET), sau este găsit într-o celulă sau ţesut de la un subiect care nu are o boală asociată cu RET, de exemplu, un cancer asociat cu RET (şi opţional de asemenea nu are un risc crescut de dezvoltare a unei boli asociate cu RET şi/sau nu este suspectat ca având o boală asociată cu RET).

Termenul „agenţie de reglementare" se referă la o agenţie a unei ţări pentru aprobarea utilizării medicale a agenţilor farmaceutici din ţară. De exemplu, un exemplu nelimitativ de agenţie de reglementare în SUA este Administrarea Alimentelor şi medicamentelor (FDA).

In acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea cancerului (de exemplu, un cancer asociat cu RET). De exemplu, in acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia. pentru utilizare în tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzând a) detectarea unei dereglări a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele intr-o probă de la pacient; şi b) administrarea unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele include una sau mai multe proteine de fuziune. Exemple nelimitative 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 activităţii, sau nivelului oricăreia dintre ele include una sau mai multe mutaţii/inserţii punctuale ale proteinei kinază RET. Exemple nelimitative de mutaţii/inserţii/deleţii punctuale ale proteinei kinază RET sunt descrise în Tabelul 2. În unele realizări, mutaţiile/inserţiile/deleţiile punctuale ale proteinei kinază RET sunt selectate din grupul constând din M918T, M918V, C634W, V804L, şi V804M. In unele realizări, un compus cu Formula I este selectat dintre i) Exemplu nr. 1-20; ii) Exemplu nr. 21-40; iii) Exemplu nr. 41-60; iv) Exemplu nr. 61-80; v) Exemplu nr. 81-100; vi) Exemplu nr. 101-120; vii) Exemplu nr. 121-140; viii) Exemplu nr. 141-160; ix) Exemplu nr. 161-180; x) Exemplu nr. 181-200; xi) Exemplu nr. 201-220; xii) Exemplu nr. 221-240; xiii) Exemplu nr. 241-260; xiv) Exemplu nr. 261-280; xv) Exemplu nr. 281-300; xvi) Exemplu nr. 301-320; xvii) Exemplu nr. 321-340; xviii) Exemplu nr. 341-360; xix) Exemplu nr. 361-380; xx) Exemplu nr. 381-400; xxi) Exemplu nr. 401-420; xxii) Exemplu nr. 421-440; xxiii) Exemplu nr. 441-460; xxiii) Exemplu nr. 461-480; xxiv) Exemplu nr. 481-500; xxv) Exemplu nr. 501-520; xxvi) Exemplu nr. 521-540; sau xxvii) Exemplu nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia.

În unele realizări ale oricăreia dintre utilizările descrise aici, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este un cancer hematologic. În unele realizări ale oricăreia dintre utilizările descrise în acest document, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este o tumoare solidă. În unele realizări ale oricăreia dintre utilizările descrise în acest document, cancerul (de exemplu, cancerul asociat cu RET) este cancer pulmonar (de exemplu, carcinom pulmonar cu celule mici sau carcinom pulmonar nonmicrocelular), cancerul tiroidian (de exemplu, cancerul tiroidian papilar, cancerul tiroidian medular, cancerul tiroidian diferenţiat, cancerul tiroidian recurent sau cancerul tiroidian diferenţiat refractar), adenom tiroidian, neoplasme ale glandelor endocrine, adenocarcinom pulmonar, carcinom al celulelor pulmonare bronhiolare, neoplazie endocrină multiplă de tip 2A sau 2B (MEN2A sau respectiv MEN2B), feocromocitom, hiperplazie paratiroidiană, cancer la sân, cancer mamar, carcinom mamar, neoplasm mamar, cancer colorectal (de exemplu, cancer colorectal metastazic), carcinom papilar cu celule renale, ganglioneuromatoză a mucoasei gastroenterice, tumoare miofibroblastică inflamatorie sau cancer de col uterin. În unele realizări ale oricăreia 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 în adolescentă, cancer adrenocortical, cancer anal, cancer de apendice, astrocitom, tumoare teratoidă/rabdoidă atipică, carcinom cu celule bazale, cancer al canalului biliar, cancer de vezică urinară, cancer osos, gliom stem la creier, tumoare la creier, cancer pulmonar, tumoare bronşică, limfom Burkitt , tumoare carcinoidă, cancer primar necunoscut, tumori cardiace, cancer de col uterin, cancere în copilărie, cordom, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (950), neoplasme mieloproliferative cronice, neoplasme pe situs, neoplasme, cancer de colon, cancer colorectal, craniofaringeom, limfom cu cellule T cutanat, cancer al canalului biliar, carcinom ductal in situ, tumori embrionale, cancer endometrial, ependimom, cancer esofagian, estezioneuroblastom, sarcom Ewing, tumoare cu celule germinale extracraniale, tumoare cu celule germinale extragonadale, cancer al canalului biliar extrahepatic, cancer la ochi, cancer de trompă uterină, histiocitom fibros al oaselor, cancer al vezicii biliare, cancer gastric, tumori carcinoide gastrointestinale, tumori stromale gastrointestinale

(GIST), tumoră cu celule germinale, boală trofoblastică gestaţională, gliom, tumoare cu celule păroase, leucemie cu celule păroase; cancer la cap şi gât, neoplasme toracice, neoplasme la cap şi gât, tumoare a SNC, tumoare SNC primară, cancer la inimă, cancer hepatocelular, histiocitoză, limfom Hodgkin, cancer hipofaringian, melanom intraocular, tumori cu celule insulare, tumori neuroendocrine pancreatice, sarcom Kaposi, cancer la rinichi, histiocitoză cu celule Langerhans, cancer laringian, leucemie, cancer de buze şi cavitate bucală, cancer la ficat, cancer pulmonar, limfom, macroglobulinemie, histiocitom fibros malign osos, osteocarcinom, melanom, carcinom cu celule Merkel, mezoteliom, cancer de gat scuamos metastazic, cancer de tract intermediar, cancer la gură, sindrom de neoplazie endocrină multiplă, mielom multiplu, micoză fungoidă, sindrom mielodisplazic, neoplasme mielodisplazice/mieloproliferative, neoplasme pe situs; neoplasme, leucemie mielogenă, leucemie mieloidă, mielom multiplu, neoplasme mieloproliferative, cancer de cavitate nazală şi sinus paranazal, cancer nazofaringian, neuroblastom, limfom non-Hodgkin, cancer pulmonar cu celule mici, neoplasm pulmonar, cancer pulmonar, neoplasme pulmonare, neoplasme ale căilor respiratorii, carcinom bronşic şi neoplasme bronşice, cancer oral, cancer de cavitate orală, cancer de buze, cancer orofaringian, osteosarcom, cancer ovarian, cancer pancreatic, papilomatoză, paragangliom, cancer de sinus paranazal şi cavitate nazală, cancer paratiroidian, cancer de penis, cancer faringian, feocromositom, cancer pituitar, neoplasm al celulelor plasmatice, blastom pleuropulmonar; sarcină şi cancer de sân, limfom primar al sistemului nervos central, cancer peritoneal primar, cancer de prostată, cancer rectal, cancer de colon, neoplasme ale colonului, cancer de celule renale, retinoblastom, rabdomiosarcom, cancer al glandei salivare, sarcom, sindrom Sezary, cancer de piele, cancer pulmonar cu celule mici, cancer la intestinul subţire, sarcom al ţesutului moale, carcinom cu celule scuamoase, cancer scuamos la gat, cancer la stomac, limfom cu celule T, cancer testicular, cancer la gat, timom şi carcinom timic, cancer tiroidian, cancer de celule tranzitorii al pelvisului renal şi ureterului, carcinom primar necunoscut, cancer uretral, cancer uterin, sarcom uterin, cancer vaginal, cancer vulvar şi tumoare Wilms.

În unele realizări, un cancer hematologic (de exemplu, cancere hematologice care sunt cancere asociate cu RET) este selectat din grupul constand din leucemii, limfoame (limfom non-Hodgkin), boală Hodgkin (denumită de asemenea limfom Hodgkin), şi 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 nediferenţiată acută (AUL), limfom anaplazic cu celule mari (ALCL), leucemie prolimfocitară (PML), leucemie mielomonocictică juvenilă (JMML), ALL cu celule T la adult, AML cu mielodisplazie de descendenţă triplă (AML/TMDS), leucemie cu descendenţă mixtă (MLL), sindroame mielodisplazice (MDS), tulburări mieloproliferative (MPD), şi mielom multiplu (MM). Exemple suplimentare de cancere hematologice includ tulburări mieloproliferative (MPD), policitemie vera (PV), trombocitopenie esenţială (ET) şi mielofibroză 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. Exemplele de tumori solide (de exemplu, tumori solide care sunt cancere asociate cu RET) includ, de exemplu, cancer tiroidian (de exemplu, carcinom tiroidian papilar, carcinom tiroidian medular), cancer pulmonar (de exemplu, adenocarcinom pulmonar, carcinom pulmonar cu celule mici), cancer pancreatic, carcinom ductal pancreatic, cancer la san, cancer la colon, cancer colorectal, cancer la prostată, carcinom cu celule renale, tumori la cap şi gât, neuroblastom, şi melanom. Vezi, de exemplu, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

În unele realizări, cancerul este selectat din grupul constand din cancer pulmonar, cancer papilar tiroidian, cancer medular tiroidian, cancer tiroidian diferenţiat, cancer tiroidian recurent, cancer tiroidian diferenţiat refractar, neoplazii endocrine multiple de tip 2A sau 2B (MEN2A sau respectiv MEN2B), feocromocitom, hiperplazie paratiroidiană, cancer la sân, cancer colorectal, carcinom cu celule renale papilare, ganglioneuromatoză a mucoasei gastroenterice şi cancer de col uterin.

În unele realizări, pacientul este un om.

Compuşii cu Formula I şi sărurile acceptabile farmaceutic şi solvaţii acestora sunt de asemenea utili pentru tratarea unui cancer asociat cu RET.

Corespunzător, de asemenea în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia pentru utilizare in tratarea unui pacient diagnosticat cu sau identificat ca avand un cancer asociat cu RET, de exemplu, oricare din exemplele de cancere asociate cu RET divulgate in acest document.

Dereglarea unei kinaze RET, unei gene RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea (de exemplu, una sau mai multe) poate contribuie la tumorigeneză. De exemplu, o dereglare a unei kinaze RET, unei gene RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea poate fi o translocare, supraexprimare, activare, amplificare, sau mutaţie a unei kinaze RET, unei gene RET, sau a domeniului kinazic RET. Translocarea poate include translocaţii care implică domeniul kinazic RET, mutaţiile pot include mutaţii care implică site de legare a ligandului RET, şi amplificarea poate fi a unei gene RET. Alte dereglări pot include variante de legare RET ARNm şi semnalizare autocrină/paracrină a RET, care pot contribui de asemenea la tumorigeneză.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include supraexprimarea kinazei RET de tip sălbatic (care conduce, de exemplu, la activare autocrină). În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include supraexprimarea, activarea, amplificarea, sau mutaţia într-un segment cromozomial care cuprinde gena RET sau o porţiune a acesteia, incluzând, de exemplu, porţiunea domeniului kinazic, sau o porţiune capabilă să prezinte activitate kinazică.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include una sau mai multe translocaţii sau inversii cromozomiale conducând la o fuziune a genei RET. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, este un rezultat translocaţiilor genetice în care proteina exprimate este o proteină de fuziune conţinând resturi de la o proteină non-RET parteneră, şi include un minim al unui domeniu funcţional al kinazei RET.

Exemplele nelimitative de proteine de fuziune RET sunt prezentate in **Tabelul 1.**

Tabelul 1. Exemple de parteneri de fuziune ai RET şi de cancere

Partener de fuziune	**Exemple nelimitative de cancere asociate cu RET**
BCR	Leucemie mielomonocitară cronică (CMML)
CLIP1	Adenocarcinom
KIF5B	NSCLC, Cancer ovarian, Neoplasme spitzoide; Adenocarcinom pulmonar[3,4,14,28]; Adenoame adenoscuamoase[15]
CCDC6 (denumit de asemenea PTC1, D10S170, sau H4)	NSCLC, Cancer la colon, Cancer tiroidian papilar; Adenocarcinoame; Adenocarcinom pulmonar; Cancer colorectal metastazic[5]; Carcinoame adenoscuamoase[15], Cancer la san[30]
PTC1ex9 (o nouă rearanjare CCDC6)	Cancer tiroidian papilar metastazic[2]
NCOA4 (denumit de asemenea PTC3, ELE1, şi RFG)	Cancer tiroidian papilar [21], NSCLC, Cancer la colon, Cancer de glandă salivară, Cancer colorectal metastazic[5]; Adenocarcinom pulmonar [15]; Adenoame adenoscuamoase[15] Variantă scleroasă difuză de cancer tiroidian papilar[16], Cancer la san[30], Carcinom celular acinic[32], Carcinom Secretor Analog Mamar [33]
TRIM33 (denumit de asemenea PTC7 şi RFG7)	NSCLC, Cancer tiroidian papilar
ERC1 (denumit de asemenea ELKS)	Cancer tiroidian papilar, Cancer la san
FGFR1OP	CMML, Mielofibroză primară cu leucemie mieloidă acută secundară
MBD1 (de asemenea cunoscut as PCM1)	Cancer tiroidian papilar
RAB61P2	Cancer tiroidian papilar
PRKAR1A (denumite de asemenea PTC2)	Cancer tiroidian papilar
TRIM24 (denumite de asemenea PTC6)	Cancer tiroidian papilar
KTN1 (denumite de asemenea PTC8)	Cancer tiroidian papilar
GOLGA5 (denumite de asemenea PTC5)	Cancer tiroidian papilar, Neoplasme spitzoide
HOOK3	Cancer tiroidian papilar
KIAA1468 (denumite de asemenea PTC9 şi	Cancer tiroidian papilar, Adenocarcinom pulmonar[8, 12]

Partener de fuziune	Exemple nelimitative de cancere asociate cu RET
RFG9)	
TRIM27 (denumite de asemenea RFP)	Cancer tiroidian papilar
AKAP 13	Cancer tiroidian papilar
FKBP15	Cancer tiroidian papilar
SPECC1L	Cancer tiroidian papilar; Carcinom tiroidian
TBL1XR1	Cancer tiroidian papilar; Carcinom tiroidian
CEP55	Cancer gastric difuz[7]
CUX1	Adenocarcinom pulmonar
ACBD5	Carcinom tiroidian papilar
MYH13	Carcinom tiroidian medular[1]
Necaracterizat	Tumoare miofibroblastică inflamatorie[6]
PIBF 1	Carcinom cu celule pulmonare bronşiolite[9]
KIAA1217 (denumite de asemenea SKT)	Cancer tiroidian papilar[10, 13]
	Adenocarcinom pulmonar[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4-RET	Cancer tiroidian şi/sau carcinom tiroidian papilar[17]
Ria-RET	Cancer tiroidian şi/sau carcinom tiroidian papilar[17]
RFG8	Carcinom tiroidian papilar[18]
FOXP4	Adenocarcinom pulmonar[19]
MYH10	Miofibromatoză infantilă[20]
HTIF1	Variat[22]
TIF1G	Variat[22]
H4L	Variat[22]
PTC4 (o nouă rearanjare NCO4/ELE1)	Cancer tiroidian papilar[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	Carcinom tiroidian papilar[25]
AFAP1L2	Carcinom tiroidian papilar[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	Carcinom tiroidian papilar[25]
EML4	Cancer tiroidian papilar[26]
PARD3	NSCLC[27]
UVELD	Cancer tiroidian papilar[29]
RASGEF1A	Cancer la san[30]
TEL	*In vitro*[34]
RUFY1	Cancer colorectal[35]
OLFM4	Cancer la intestinul subţire[36]
UEVLD	Carcinom tiroidian papilar[37]
DLG5	Cancer tiroidian non-anaplazic [38] (NAT)
RRBP1	Cancer la colon[39]

1 Grubbs et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100:788-793, 2015.
2 Halkova et al., Human Pathology 46:1962-1969, 2015.
3 U.S. Patent No. 9,297,011
4 U.S. Patenat No. 9,216,172
5 Le Rolle et al., Oncotarget. 6(30):28929-37, 2015.
6 Antonescu et al., Am J Surg Pathol. 39(7):957-67, 2015.
7 U.S. Patent Application Publication No. 2015/0177246.
8 U.S. Patent Application Publication No. 2015/0057335.
9 Japanese Patent Application Publication No. 2015/109806A.
10 Chinese Patent Application Publication No. 105255927A.
11 Fang, et al. Journal of Thoracic Oncology 11.2 (2016): S21-S22.
12 European Patent Application Publication No. EP3037547A1.
13 Lee et al., Oncotarget. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, e-published ahead of printing, 2016.
14 Saito et al., Cancer Science 107:713-720, 2016.
15 Pirker et al., Transl. Lung Cancer Res. 4(6):797-800, 2015.

Partener de fuziune	Exemple nelimitative de cancere asociate cu RET
16 Joung et al., Histopathology 69(1):45-53, 2016. 17 PCT Patent Application Publication No. WO 2016/141169. 18 Klugbauer et al., Cancer Res., 60(24):7028-32, 2000. 19 Bastien et al., Journal of Molecular Diagnostics, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016. 20 Rosenzweig et al., Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002/pbc.26377, 2016. 21 Su et al., PLoS One, 11(111): e0165596, 2016. 22 U.S. Patent No. 9,487,491. 23 Fugazzola et al., Oncogene, 13(5):1093-7, 1996. 24 Velcheti et al., J Thorac Oncol., 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017. 25 Iyama et al., Thyroid, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017. 26 Demeure et al., World J Surg.. 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014. 27 Sabari et al., Oncoscience, Advance Publications,www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/ 1/345/345.pdf, 2017. 28 U.S. Patent Application Publication No. 2017/0014413. 29 Lu et al., Oncotarget, doi: 10.18632/oncotarget.17412, [Epub ahead of print], 2017. 30 Hirshfield et al., Cancer Research, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number: 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 et al., Journal of Thoracic Oncology, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number: 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 et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States. 33 Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017. 34 PCT Patent Application Publication No. WO 2017/146116. 35 PCT Patent Application Publication No. WO 2017/122815. 36 Reeser et al., J. Mol. Diagn., 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017. 37 Lu et al., Oncotarget, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017. 38 Ibrahimpasic et al., Clin. Cancer Res., doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017. 39 Kloosterman et al., Cancer Res., 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.	

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include una sau mai multe deleţii (de exemplu, deleţia unui aminoacid la poziţia 4), inserţii, sau mutaţii punctuale într-o kinază RET. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include o deleţie a unuia sau mai multor resturi din kinaza RET, conducând la activitate constitutivă a domeniului kinazic al RET.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include cel puţin o mutaţie punctiformă într-o genă RET care conduce la producerea unei kinaze RET care are una sau mai multe substituţii, inserţii, sau deleţii de aminoacizi în comparaţie cu kinaza RET de tip sălbatic (vezi, de exemplu, mutaţiile punctiforme enumerate în **Tabelul 2**).

Tabelul 2. Mutaţii punctiforme/Inserţii/deleţii de activare a proteinei Kinază RET

Exemple de Mutaţii punctiforme ale RET
Aminoacid poziţia 2
Aminoacid poziţia 3
Aminoacid poziţia 4
Aminoacid poziţia 5
Aminoacid poziţia 6
Aminoacid poziţia 7

Exemple de Mutaţii punctiforme ale RET
Aminoacid poziţia 8
Aminoacid poziţia 11
Aminoacid poziţia 12
Aminoacid poziţia 13
Aminoacid poziţia 20
Aminoacid poziţia 32 (adică, S32L)
Aminoacid poziţia 34 (adică, D34S)
Aminoacid poziţia 40 (adică, L40P)
Aminoacid poziţia 56 (adică, L56M)[30]
Aminoacid poziţia 64 (adică, P64L)
Aminoacid poziţia 67 (adică, R67H)
Aminoacid poziţia 114 (adică, R114H)
Aminoacid poziţia 136 (adică, acid glutamic pentru a opri codonul)
Aminoacid poziţia 145 (adică, V145G)
Aminoacid poziţia 180 (adică, arginină pentru a opri codonul)
Aminoacid poziţia 200
Aminoacid poziţia 292 (adică, V292M)
Aminoacid poziţia 294
Aminoacid poziţia 321 (adică, G321R)
Aminoacid poziţia 330 (adică, R330Q)
Aminoacid poziţia 338 (adică, T338I)
Aminoacid poziţia 360 (adică, R360W)
Aminoacid poziţia 373 (adică, alanină pentru *deplasare cadru*)
Aminoacid poziţia 393 (adică, F393L)
Aminoacid poziţia 423 (adică, G423R)[27]
Aminoacid poziţia 432
Aminoacid poziţia 446 (adică, G446R)[28]
Δ resturi de aminoacid 505-506 (Deleţie Germline În-Cadru a Perechii de Baze 6, in Exonul 7)[3]
Aminoacid poziţia 510 (adică, A510V)
Aminoacid poziţia 511 (adică, E511K)
Aminoacid poziţia 513 (adică, G513D)[7*]
Aminoacid poziţia 515 (adică, C515S, C515W[4])
Aminoacid poziţia 525 (adică, R525W)[7*]
Aminoacid poziţia 531 (adică, C531R, sau duplicare a perechii de baze 9) [2]
Aminoacid poziţia 532 (adică, duplicare)[2]
Aminoacid poziţia 533 (adică, G533C, G533S)
Aminoacid poziţia 550 (adică, G550E)
Aminoacid poziţia 591 (adică, V591I)
Aminoacid poziţia 593 (adică, G593E)
Aminoacid poziţia 595 (adică, E595D şi E595A)[18]
Aminoacid poziţia 600 (adică, R600Q)
Aminoacid poziţia 602 (adică, I602V)[6]
Aminoacid poziţia 603 (adică, K603Q, K603E[2])
Aminoacid poziţia 606 (adică, Y606C)
Aminoacid poziţia 609 (adică, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C[32])
Aminoacid poziţia 611 (adică, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Aminoacid poziţia 616 (adică, E616Q)[23]
Aminoacid poziţia 618 (adică, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Aminoacid poziţia 619 (adică, F619F)
Aminoacid poziţia 620 (adică, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Aminoacid poziţia 623 (adică, E623K)
Aminoacid poziţia 624 (adică, D624N)
Aminoacid poziţia 630 (adică, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Aminoacid poziţia 631 (adică, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Aminoacid poziţia 632 (adică, E632K, E632G[5, 11])
Δ resturi de aminoacid 632-633 (Deleţie Germline În-Cadru a Perechii de Baze 6, in Exonul 11)[9]

Exemple de Mutaţii punctiforme ale RET
Aminoacid poziţia 633 (adică, duplicarea[2] perechii de baze 9)
Aminoacid poziţia 634 (adică, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, sau C634T, sau o inserţie a ELCR[2], sau o duplicare a perechii de baze 12 [2]) (adică, care determină MTC)
Aminoacid poziţia 635 (adică, R635G)
Aminoacid poziţia 636 (adică, T636P[2], T636M[4])
Aminoacid poziţia 640 (adică, A640G)
Aminoacid poziţia 641 (adică, A641S, A641T[8])
Aminoacid poziţia 648 (adică, V648I)
Aminoacid poziţia 649 (adică, S649L)[28]
Aminoacid poziţia 664 (adică, A664D)
Aminoacid poziţia 665 (adică, H665Q)
Aminoacid poziţia 666 (adică, K666E, K666M, K666N, K666R)
Aminoacid poziţia 675 (T675T, schimbare silențioasă a nucleotidei) [18]
Aminoacid poziţia 686 (adică, S686N)
Aminoacid poziţia 689 (adică, S689T)[18]
Aminoacid poziţia 691 (adică, G691S)
Aminoacid poziţia 694 (adică, R694Q)
Aminoacid poziţia 700 (adică, M700L)
Aminoacid poziţia 706 (adică, V706M, V706A)
Aminoacid poziţia 713 variantă de îmbinare (adică, E713K)[6]
Aminoacid poziţia 732 (adică, E732K)[20]
Aminoacid poziţia 736 (adică, G736R)[6]
Aminoacid poziţia 748 (adică, G748C)
Aminoacid poziţia 750 (adică, A750P)
Aminoacid poziţia 765 (adică, S765P)
Aminoacid poziţia 766 (adică, P766S, P766M[6])
Aminoacid poziţia 768 (adică, E768Q, E768D)
Aminoacid poziţia 769 (adică, L769L)
Aminoacid poziţia 770 (adică, R770Q)
Aminoacid poziţia 771 (adică, D771N)
Aminoacid poziţia 777 (adică, N777S)
Aminoacid poziţia 778 (adică, V778I)
Aminoacid poziţia 781 (adică, Q781R)
Aminoacid poziţia 788 (adică, I788I[32])
Aminoacid poziţia 790 (adică, L790F)
Aminoacid poziţia 791 (adică, Y791F, Y791N[24])
Aminoacid poziţia 802
Aminoacid poziţia 804 (adică, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (adică, care determină MTC)
Aminoacid poziţia 805 (adică, E805K)
Aminoacid poziţia 804/805 (adică, V804M/E805K)[17]
Aminoacid poziţia 806 (adică, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
Aminoacid poziţia 810 (adică, G810R[12], G810S[12], G810A[13])
Aminoacid poziţia 818 (adică, E818K)
Aminoacid poziţia 819 (adică, S819I)
Aminoacid poziţia 823 (adică, G823E)
Aminoacid poziţia 826 (adică, Y826M, Y826S)[10]
Aminoacid poziţia 833 (adică, R833C)
Aminoacid poziţia 836 (adică, S836S)[19]
Aminoacid poziţia 841 (adică, P841L, P841P)
Aminoacid poziţia 843 (adică, E843D)
Aminoacid poziţia 844 (adică, R844W, R844Q, R844L)
Aminoacid poziţia 848 (adică, M848T)
Aminoacid poziţia 852 (adică, I852M)
Aminoacid poziţia 865 (adică, L865V)[12]
Aminoacid poziţia 870 (adică, L870F)[12]
Aminoacid poziţia 873 (adică, R873W)

Exemple de Mutaţii punctiforme ale RET
Aminoacid poziţia 876 (adică, A876V)
Aminoacid poziţia 881 (adică, L881V)
Aminoacid poziţia 882
Aminoacid poziţia 883 (adică, A883F, A883S, A883T)
Aminoacid poziţia 884 (adică, E884K)
Aminoacid poziţia 886 (adică, R886W)
Aminoacid poziţia 891 (adică, S891A, S891S[32])
Aminoacid poziţia 897 (adică, R897Q)
Aminoacid poziţia 898 (adică, D898V)
Aminoacid poziţia 900 (adică, Y900F)[22]
Aminoacid poziţia 901 (adică, E901K)
Aminoacid poziţia 904 (adică, S904F, S904S, S904C[2])
Aminoacid poziţia 905 (adică, Y905F)[22]
Aminoacid poziţia 907 (adică, K907E, K907M)
Aminoacid poziţia 908 (adică, R908K)
Aminoacid poziţia 911 (adică, G911D)
Aminoacid poziţia 912 (adică, R912P, R912Q)
Aminoacid poziţia 918 (adică, M918T[2], M918V, M918L[6]) (adică, care determină MTC)
Aminoacid poziţia 919 (adică, A919V)
Aminoacid poziţia 921 (adică, E921K)
Aminoacid poziţia 922 (adică, S922P, S922Y)
Aminoacid poziţia 930 (adică, T930M)
Aminoacid poziţia 961 (adică, F961L)
Aminoacid poziţia 972 (adică, R972G)
Aminoacid poziţia 981 (adică, Y981F)[22]
Aminoacid poziţia 982 (adică, R982C)
Aminoacid poziţia 1009 (adică, M1009V)
Aminoacid poziţia 1015 (adică, Y1015F)[22]
Aminoacid poziţia 1017 (adică, D1017N)
Aminoacid poziţia 1041 (adică, V1041G)
Aminoacid poziţia 1064 (adică, M1064T)
Aminoacid poziţia 1096 (adică, Y1096F)[21]
RET+3[1]
(Deleţie În-Cadru în Exonii 6 şi 11)[25]
(3bp Deleţie În-Cadru in Exonul 15)[26]
Poziţie nucleotidă 2136+2 (adică, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
Poziţii aminoacid 791 şi 852 (adică, Y791F + I852M)[31]
Poziţii aminoacid 634 şi 852 (adică, C634R + I852M)[31]
1 U.S. Patent Application Publication No. 2014/0272951. 2 Krampitz et al., Cancer 120:1920-1931, 2014. 3 Latteyer, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 101(3): 1016-22, 2016. 4 Silva, et al. Endocrine 49.2:366-372, 2015. 5 Scollo, et al., Endocr. J. 63(1):87-91, 2016. 6 Jovanovic, et al., Prilozi 36(1):93-107, 2015. 7 Qi, et al., Oncotarget. 6(32):33993-4003, 2015. *R525W and G513D appear to act in combination with S891A to enchance oncogenic activity. 8 Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015. 9 Cecchirini, et al. Oncogene, 14, 2609-2612, 1997. 10 Karrasch, et al. Eur. Thyroid J., 5(1):73-7, 2016. 11 Scollo et al., Endocr. J. 63:87-91, 2016. 12 PCT Patent Application Publication No. WO 2016/127074. 13 Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print]. 14 Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009. 15 Yoon et al., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016. 16 U.S. Patent No. 8,629,135.

Exemple de Mutaţii punctiforme ale RET
17 Cranston, et al., Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006.
18 Kheiroddin et al., Clin. Lab. 62(5):871-6, 2016.
19 Ceolin et al., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.
20 Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma
Health Sciences Center, 2016.
21 Liu et al., J. Biol. Chem., 271(10): 5309-12, 1995.
22 Kato et al., Cancer Res., 62: 2414-22, 2002.
23 Grey et al., Endocrine Pathology, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.
24 De Almeida et al., Endocrine Reviews, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068;
98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.
25 Vanden et al., Annals of Oncology, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European
Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.
26 Romei et al., European Thyroid Journal (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting
of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.
27 Lee et al., Oncotarget, 8(4): 6579-6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.
28 Zhang et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.
29 Borecka et al., European Journal of Cancer, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting
Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United
Kingdom.
30 Corsello et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.
31 Gazizova et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info.: 96th
Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.
32 Sromek et al., Endocr Pathol., doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include cel puţin o mutaţie punctuală într-o genă RET care conduce la producerea unei kinaze RET care are una sau mai multe substituţii de aminoacizi, inserţii, sau deleţii în comparaţie cu kinaza RET de tip sălbatic (vezi, de exemplu, mutaţiile punctiforme listate în **Tabelul 2a).**

Tabelul 2a Exemple de Mutaţii punctiforme/Inserţii/Deleţii de activare ale proteinei Kinază RET

Exemple de Mutaţii punctiforme RET
Aminoacid poziţia 20
Aminoacid poziţia 32 (adică, S32L)
Aminoacid poziţia 34 (adică, D34S)
Aminoacid poziţia 40 (adică, L40P)
Aminoacid poziţia 64 (adică, P64L)
Aminoacid poziţia 67 (adică, R67H)
Aminoacid poziţia 114 (adică, R114H)
Aminoacid poziţia 145 (adică, V145G)
Aminoacid poziţia 200
Aminoacid poziţia 292 (adică, V292M)
Aminoacid poziţia 294
Aminoacid poziţia 321 (adică, G321R)
Aminoacid poziţia 330 (adică, R330Q)
Aminoacid poziţia 338 (adică, T338I)

Exemple de Mutaţii punctiforme RET
Aminoacid poziţia 360 (adică, R360W)
Aminoacid poziţia 393 (adică, F393L)
Aminoacid poziţia 432
Δ resturi de aminoacid 505-506 (Deleţie Germline În-Cadru a Perechii de Baze 6 din Exonul 7)
Aminoacid poziţia 510 (adică, A510V)
Aminoacid poziţia 511 (adică, E511K)
Aminoacid poziţia 513 (adică, G513D)
Aminoacid poziţia 515 (adică, C515S, C515W[4])
Aminoacid poziţia 525 (adică, R525W)
Aminoacid poziţia 531 (adică, C531R, sau Duplicarea Perechii de Baze 9)
Aminoacid poziţia 532 (adică, Duplicare)
Aminoacid poziţia 533 (adică, G533C, G533S)
Aminoacid poziţia 550 (adică, G550E)
Aminoacid poziţia 591 (adică, V591I)
Aminoacid poziţia 593 (adică, G593E)
Aminoacid poziţia 595 (adică, E595D şi E595A)
Aminoacid poziţia 600 (adică, R600Q)
Aminoacid poziţia 602 (adică, I602V)
Aminoacid poziţia 603 (adică, K603Q, K603E)
Aminoacid poziţia 606 (adică, Y606C)
Aminoacid poziţia 609 (adică, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Aminoacid poziţia 611 (adică, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Aminoacid poziţia 616 (adică, E616Q)
Aminoacid poziţia 618 (adică, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Aminoacid poziţia 620 (adică, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Aminoacid poziţia 623 (adică, E623K)
Aminoacid poziţia 624 (adică, D624N)
Aminoacid poziţia 630 (adică, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Aminoacid poziţia 631 (adică, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Aminoacid poziţia 632 (adică, E632K, E632G)
Δ resturi de aminoacid 632-633 (Deleţie Germline În-Cadru a Perechii de Baze 6 in Exonul 11)
Aminoacid poziţia 633 (adică, Duplicarea Perechii de Baze 9)
Aminoacid poziţia 634 (adică, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, sau C634T, sau o Inserţie a ELCR, sau o Duplicare a Perechii de baze 12) (adică, care determină MTC)
Aminoacid poziţia 635 (adică, R635G)
Aminoacid poziţia 636 (adică, T636P, T636M)
Aminoacid poziţia 640 (adică, A640G)
Aminoacid poziţia 641 (adică, A641S, A641T)
Aminoacid poziţia 648 (adică, V648I)
Aminoacid poziţia 649 (adică, S649L)
Aminoacid poziţia 664 (adică, A664D)
Aminoacid poziţia 665 (adică, H665Q)
Aminoacid poziţia 666 (adică, K666E, K666M, K666N, K666R)
Aminoacid poziţia 686 (adică, S686N)
Aminoacid poziţia 689 (adică, S689T)
Aminoacid poziţia 691 (adică, G691S)
Aminoacid poziţia 694 (adică, R694Q)
Aminoacid poziţia 700 (adică, M700L)
Aminoacid poziţia 706 (adică, V706M, V706A)
Aminoacid poziţia 713 variantă lipire (adică, E713K)
Aminoacid poziţia 732 (adică, E732K)
Aminoacid poziţia 736 (adică, G736R)
Aminoacid poziţia 748 (adică, G748C)
Aminoacid poziţia 750 (adică, A750P)
Aminoacid poziţia 765 (adică, S765P)
Aminoacid poziţia 766 (adică, P766S, P766M)

Exemple de Mutaţii punctiforme RET
Aminoacid poziţia 768 (adică, E768Q, E768D)
Aminoacid poziţia 769 (adică, L769L)
Aminoacid poziţia 770 (adică, R770Q)
Aminoacid poziţia 771 (adică, D771N)
Aminoacid poziţia 777 (adică, N777S)
Aminoacid poziţia 778 (adică, V778I)
Aminoacid poziţia 781 (adică, Q781R)
Aminoacid poziţia 790 (adică, L790F)
Aminoacid poziţia 791 (adică, Y791F, Y791N)
Aminoacid poziţia 802
Aminoacid poziţia 804 (adică, V804L, V804M, V804E) (adică, care determină MTC)
Aminoacid poziţia 805 (adică, E805K)
Aminoacid poziţia 804/805 (adică, V804M/E805K)
Aminoacid poziţia 806 (adică, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Aminoacid poziţia 810 (adică, G810R, G810S, G810A)
Aminoacid poziţia 818 (adică, E818K)
Aminoacid poziţia 819 (adică, S819I)
Aminoacid poziţia 823 (adică, G823E)
Aminoacid poziţia 826 (adică, Y826M, Y826S)
Aminoacid poziţia 833 (adică, R833C)
Aminoacid poziţia 836 (adică, S836S)
Aminoacid poziţia 841 (adică, P841L, P841P)
Aminoacid poziţia 843 (adică, E843D)
Aminoacid poziţia 844 (adică, R844W, R844Q, R844L)
Aminoacid poziţia 848 (adică, M848T)
Aminoacid poziţia 852 (adică, I852M)
Aminoacid poziţia 865 (adică, L865V)
Aminoacid poziţia 870 (adică, L870F)
Aminoacid poziţia 873 (adică, R873W)
Aminoacid poziţia 876 (adică, A876V)
Aminoacid poziţia 881 (adică, L881V)
Aminoacid poziţia 882
Aminoacid poziţia 883 (adică, A883F, A883S, A883T)
Aminoacid poziţia 884 (adică, E884K)
Aminoacid poziţia 886 (adică, R886W)
Aminoacid poziţia 891 (adică, S891A)
Aminoacid poziţia 897 (adică, R897Q)
Aminoacid poziţia 898 (adică, D898V)
Aminoacid poziţia 900 (adică, Y900F)
Aminoacid poziţia 901 (adică, E901K)
Aminoacid poziţia 904 (adică, S904F, S904S, S904C)
Aminoacid poziţia 907 (adică, K907E, K907M)
Aminoacid poziţia 908 (adică, R908K)
Aminoacid poziţia 911 (adică, G911D)
Aminoacid poziţia 912 (adică, R912P, R912Q)
Aminoacid poziţia 918 (adică, M918T, M918V, M918L) (adică, care determină MTC)
Aminoacid poziţia 919 (adică, A919V)
Aminoacid poziţia 921 (adică, E921K)
Aminoacid poziţia 922 (adică, S922P, S922Y)
Aminoacid poziţia 930 (adică, T930M)
Aminoacid poziţia 961 (adică, F961L)
Aminoacid poziţia 972 (adică, R972G)
Aminoacid poziţia 982 (adică, R982C)
Aminoacid poziţia 1009 (adică, M1009V)
Aminoacid poziţia 1015 (adică, Y1015F)
Aminoacid poziţia 1017 (adică, D1017N)

Exemple de Mutaţii punctiforme RET
Aminoacid poziţia 1041 (adică, V1041G)
Aminoacid poziţia 1064 (adică, M1064T)
Aminoacid poziţia 1096 (adică, Y1096F)
RET+3
(Deleţie În-Cadru în Exonii 6 şi 11)
(3bp Deleţie În-Cadru in Exonul 15)

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include o variaţie de îmbinare RET ARNm care conduce la o proteină exprimată, care este o variantă de îmbinare alternativă a RET având cel puţin un rest şters (în comparaţie cu kinaza RET de tip sălbatic), conducand la o activitate constitutivă a unui domeniu al kinazei RET.

Un „inhibitor al kinazei RET“ aşa cum s-a definit in acest document include orice compus care prezintă activitate de inhibare a RET. În unele realizări, un inhibitor al kinazei RET este selectiv pentru o kinază RET. Exemplele de inhibitori ai kinazei RET pot prezenta activitate de inhibare (IC_{50}) faţă de o kinază RET de mai puţin de aproximativ 1000 nM, mai puţin de aproximativ 500 nM, mai puţin de aproximativ 200 nM, mai puţin de aproximativ 100 nM, mai puţin de aproximativ 50 nM, mai puţin de aproximativ 25 nM, mai puţin de aproximativ 10 nM, sau mai puţin de aproximativ 1 nM, aşa cum s-a măsurat într-un test descris in acest document. In unele realizări, inhibitorii kinazei RET pot prezenta activitate de inhibare (IC_{50}) faţă de o kinază RET de mai puţin de aproximativ 25 nM, mai puţin de aproximativ 10 nM, mai puţin de aproximativ 5 nM, sau mai puţin de aproximativ 1 nM, aşa cum s-a măsurat într-un test prevăzut in acest document.

Aşa cum s-a utilizat in acest document, un „prim inhibitor al kinazei RET“ sau „prim inhibitor RET “ este un inhibitor al kinazei RET aşa cum s-a definit in acest document, dar care nu include un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia aşa cum s-a definit în acest document. Aşa cum s-a utilizat in acest document, un „al doilea inhibitor al kinazei RET “ sau un „al doilea inhibitor RET “ este un inhibitor al kinazei RET aşa cum s-a definit în acest document, dar care nu include un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia aşa cum s-a definit in acest document. Cand atat un prim cat şi un al doilea inhibitor RET sunt prezenţi, primul şi al doilea inhibitor al kinazei RET sunt diferiţi.

În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include cel puţin o mutaţie punctiformă într-o genă RET care conduce la producerea unei kinaze RET care are una sau mai multe substituţii de aminoacizi sau inserţii sau deleţii într-o genă RET care conduce la producerea unei kinaze RET care are unul sau mai mulţi aminoacizi inserat sau îndepărtat, în comparaţie cu kinaza RET de tip sălbatic. În unele cazuri, kinaza RET rezultată este mai rezistentă la inhibarea activităţii fosfotransferazei ei de către unul sau mai mulţi prim(i) inhibitor(i) ai kinazei RET, în comparaţie cu o kinază RET de tip sălbatic sau cu o kinază RET care nu include aceeaşi mutaţie. Astfel de mutaţii, opţional, nu scad sensibilitatea celulei canceroase sau tumorii care are kinaza RET la tratamentul cu un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia (de exemplu, în comparaţie cu o celulă canceroasă sau o tumoare care nu include mutaţia particulară rezistentă la inhibitor RET). În astfel de realizări, o mutaţie de rezistenţă la inhibitor RET poate conduce la o kinază RET care are una sau mai multe dintre o V_{max} crescută, o K_m scăzută pentru ATP şi o K_D crescută pentru un prim inhibitor al kinazei RET, când este în prezenţa unui prim inhibitor al kinazei RET, în comparaţie cu o kinază RET de tip sălbatic sau o kinază RET care nu are aceeaşi mutaţie în prezenţa aceluiaşi prim inhibitor al kinazei RET.

În alte realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau a nivelului oricăreia dintre acestea, include cel puţin o mutaţie punctiformă într-o genă RET care conduce la producerea unei kinaze RET care are una sau mai multe substituţii de aminoacizi în comparaţie cu kinaza RET de tip sălbatic şi care are rezistenţă crescută la un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, în comparaţie cu o kinază RET de tip sălbatic sau cu o kinază RET care nu include aceeaşi mutaţie. În astfel de realizări, o mutaţie de rezistenţă la inhibitor RET poate conduce la o kinază RET care are una sau mai multe dintre o V_{max} crescută, o K_m scăzută şi o K_D scăzută in prezenţa unui compus cu Formula I sau unei sări acceptabile farmaceutic sau unui solvat al acestuia, în comparaţie cu o kinază RET de tip sălbatic sau cu o kinază RET care nu include aceeaşi mutaţie în prezenţa aceluişi compus cu Formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic sau unui solvat al acestuia.

Exemplele de mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET pot include, de exemplu, mutaţii punctuale, inserţii, sau deleţii în şi în apropierea situs-ului de legare a ATP în structura terţiară a kinazei RET, restul de tip blocare acces, resturi de buclă P, resturi în sau lângă motivul DFG, şi resturi de aminoacid din faţa fantei ATP. Exemplele suplimentare de astfel de tipuri de mutaţii includ modificări în resturile care pot afecta activitatea enzimei şi/sau legarea medicamentului incluzând resturi buclă de activare, resturi lângă sau care interacţionează cu bucla de activare, resturi care contribuie la conformaţii active sau inactive ale enzimei, modificări incluzând mutaţii, deleţii, şi inserţii în bucla care precede spirala de C şi în spirala de C. Resturile specifice sau regiunile rest care pot fi modificate (şi sunt mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET) includ pe cele enumerate în Tabelul 3 pe baza secvenţei proteinei RET de tip sălbatic umană (de exemplu, SEQ ID NO: 1). Exemplele suplimentare de poziţii ale mutaţiei de rezistenţă la inhibitor RET sunt prezentate în Tabelul 4. Modificările la aceste resturi pot include modificări unice sau multiple de aminoacizi, inserţii în sau de flancare a secvenţelor, şi deleţii în sau de flancare a secvenţelor.

[0324 Secvenţa exemplificată a proteinei RET umane mature (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ

HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP

GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE

GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS

AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT

VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA

QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ

QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP

STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC

DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM

ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR

DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH

PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ

GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM

YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR

ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

În unele realizări, compuşii cu Formula I şi sărurile acceptabile farmaceutic şi solvaţii sunt utili în tratarea pacienţilor care dezvoltă cancere cu mutaţii de rezistenţă la inhibitor al RET (de exemplu, care conduc la o rezistenţă crescută la un prim inhibitor al RET, de exemplu, o substituţie la poziţia aminoacidului 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E, şi/sau una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET enumerate în Tabelele 3 şi 4) fie prin administrare ca doze de combinaţie fie ca terapie follow-up pentru tratamente cu medicamente existente (de exemplu, alţi inhibitori ai kinazei RET; de exemplu, primul şi/sau al doilea inhibitor al kinazei RET). Exemplele de inhibitori primari şi secundari ai kinazei RET sunt descrise în acest document. În unele realizări, un prim sau al doilea inhibitor al kinazei RET poate fi selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864.

În unele realizări, compuşii cu Formula I sau sărurile acceptabile farmaceutic şi solvaţii acestora sunt utili pentru tratarea unui cancer care a fost identificat ca avand una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET (care conduc la o rezistenţă crescută la un prim sau al doilea inhibitor RET, de exemplu, o substituţie a aminoacidului din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E). Exemplele nelimitative de mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET sunt enumerate în Tabelele 3 şi 4.

Tabelul 3. Mutaţii de Rezistenţă la Inhibitor RET

Exemple de Mutaţii de Rezistenţă la RET
Aminoacid poziţia 732 (adică, E732K)[7]
Aminoacid poziţia 788 (adică, I788N)[8]
Aminoacid poziţia 804 (adică, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
Aminoacid poziţia 804/805 (adică, V804M/E805K)[3]

Exemple de Mutaţii de Rezistenţă la RET
Aminoacid poziţia 806 (adică, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
Aminoacid poziţia 810 (adică, G810A[5], G810R[6], G810S[6])
Aminoacid poziţia 865 (adică, L865V[6])
Aminoacid poziţia 870 (adică, L870F[6])
1 Yoon et al., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016. 2 U.S. Patent No. 8,629,135. 3 Cranston, et al., Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006. 4 Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009. 5 Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print]. 6 PCT Patent Application Publication No. WO 2016/127074. 7 Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. 8 Plenker et al., Sci. Transl. Med., 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

Tabelul 4. Exemple suplimentare de poziţii ale aminoacizilor din mutaţiile de rezistenţă la inhibitor RET

Poziţie şi aminoacid RET	**Exemplu de Mutaţie**	**Raţionament de Rezistenţă Mecanică**
L730	P	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
G731	V	Impiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
E732	K	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
G733	V	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
E734	K	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
L760	M	Efect conformaţional activ
K761	E	Efect conformaţional activ
E762	K	Efect conformaţional activ
N763	D	Efect conformaţional activ
A764	V	Efect conformaţional activ
S765	N	Efect conformaţional activ
P766	A	Efect conformaţional activ
S767	C	Efect conformaţional activ
E768	K	Efect conformaţional activ
L779	M	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
1788	M	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
M868	R	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
K869	E	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
L870	Q	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
V871	M	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
H872	R	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
R873	P	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
D874	Y	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
L881	R	Împiedicare sterică şi/sau efect conformaţional activ
L895	M	Efect conformaţional activ
S896	N	Efect conformaţional activ
R897	C	Efect conformaţional activ
D898	Y	Efect conformaţional activ
V899	G	Efect conformaţional activ
Y900	D	Efect conformaţional activ
E901	K	Efect conformaţional activ
E902	K	Efect conformaţional activ
D903	Y	Efect conformaţional activ
S904	C	Efect conformaţional activ
Y905	D	Efect conformaţional activ
V906	M	Efect conformaţional activ
K907	E	Efect conformaţional activ
R908	P	Efect conformaţional activ

Poziţie şi aminoacid RET	Exemplu de Mutaţie	Raţionament de Rezistenţă Mecanică
S909	C	Efect conformaţional activ
Q910	R	Efect conformaţional activ
G911	C	Efect conformaţional activ
R912	P	Efect conformaţional activ

Rolul oncogenic al RET a fost descris pentru prima dată în carcinomul tiroidian papilar (PTC) (Grieco et al., Cell, 1990, 60, 557-63), care provine din celulele foliculului tiroidian şi este cea mai frecventă malignitate tiroidiană. Aproximativ 20-30% din PTC poartă rearanjări cromozomiale somatice (translocări sau inversiuni) care leagă promotorul şi porţiunile din 5' ale genelor exprimate în mod constitutiv, care nu au legătură cu domeniul tirozin kinazic RET (Greco et al., Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54), conducand prin urmare la exprimare ectopică în celulele tiroidei. Proteinele de fuziune generate prin astfel de rearanjări sunt denumite proteine „RET/PTC“. De exemplu, RET/PTC 1 este o fuziune între CCDD6 şi RET care este în mod obişnuit găsită în carcinoame tiroidiene papilare. În mod similar, ambele RET/PTC3 şi RET/PTC4 sunt fuziuni ale ELE1 şi RET care sunt în mod obişnuit găsite în carcinoame tiroidiene papilare, deşi evenimentele de fuziune rezultate RET/PTC3 şi RET/PTC4 conduc la proteine diferite cu greutăţi moleculare diferite (vezi de exemplu, Fugazzola et al., Oncogene, 13(5):1093-7, 1996). Unele fuziuni RET asociate cu PTC nu sunt denumite "RET/PTC", ci sunt denumite ca proteinele de fuziune inseşi. De exemplu, fuziunea intre RET şi ambele ELKS şi PCM1 se găseşte in PTC-uri, iar proteinele de fuziune sunt denumite ELKS-RET şi PCM1-RET (vezi de exemplu, Romei şi Elisei, Front. Endocrinol. (Lausanne), 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). Rolul rearanjărilor RET-PTC în patogeneza PTC a fost confirmat la şoareci transgenici (Santoro et al., Oncogene, 1996, 12, 1821-6). Până în prezent, a fost identificaţă o varietate de parteneri de fuziune, din PTC şi alte tipuri de cancer, toţi oferind un domeniu de interacţiune proteină/proteină care induce dimerizarea RET independentă de ligand şi activitatea kinazei constitutive (vezi, de exemplu, Tabelul 1). Recent, o inversare pericentrică de 10,6 Mb pe cromozomul 10, unde mapează gena RET, a fost identificată în aproximativ 2% dintre pacienţii cu adenocarcinom pulmonar, generand diferite variante ale genei himerice KIF5B-RET (Ju et al., Genom Res., 2012, 22, 436-45; Kohno et al., 2012, Nature Med., 18, 375-7; Takeuchi et al., Nature Med., 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, Nature Med., 18, 382-4). Transcripţiile de fuziune sunt înalt exprimate şi toate proteinele himerice rezultate conţin porţiunea N-terminală a regiunii spiralate a KIF5B, care mediază homodimerizarea şi întregul domeniu RIN kinazic. Niciunul dintre pacienţii RET pozitivi nu poartă alte modificări oncogene cunoscute (mutaţie EGFR sau K-ras, translocare ALK), ceea ce susţine posibilitatea ca fuziunea KIF5B-RET să fie o mutaţie care conduce la adenocarcinom pulmonar. Potenţialul oncogen al KIF5B-Ret a fost confirmat prin transfectarea genei de fuziune in linii celulare cultivate: in mod similar cu cele observate cu proteina de fuziune RET-PTC, KIF5B-Ret este fosforilată constitutiv şi induce transformarea NIH-3T3 şi creşterea independent de IL-3 a celulelor BA-F3. Totuşi, şi alte proteine RET de fuziune au fost identificate la pacienţi cu adenocarcinom pulmonar, proteina de fuziune CCDC6-RET, care a fost găsită că joacă un rol cheie în proliferarea liniei celulare LC-2/ad de adenocarcinom pulmonar uman (Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(12):1872-1876). Inhibitorii RET s-au dovedit a fi utili in tratarea cancerelor pulmonare care implică rearanjări RET (Drilon, A.E. et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Proteinele de fuziune RET au fost de asemenea identificate la pacienţi avand cancer colorectal (Song Eun-Kee, et al. International Journal of Cancer, 2015, 136: 1967-1975).

În afară de rearanjările din secvenţa RET, câştigul de funcţie al mutaţiilor punctiforme ale proto-oncogenei RET determină şi evenimente oncogene, aşa cum se arată în carcinomul tiroidian medular (MTC), care rezultă din celule parafoliculare care produc calcitonină (de Groot, et al., Endocrine Rev., 2006, 27, 535-60; Wells şi Santoro, Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7119-7122). In jur de 25% din MTC sunt asociate cu neoplazie endocrină multiplă de tip 2 (MEN2), un grup de sindroame de cancer moştenit care afectează organe neuroendocrine, cauzate de mutaţii punctiforme germline de activare a RET. În subtipurile MEN2 (MEN2A, MEN2B şi MTC/FMTC Familial) mutaţiile genei RET au o corelaţie puternică fenotip-genotip care defineşte agresivitatea diferitelor MTC şi manifestări clinice ale bolii. În sindromul MEN2A mutaţiile implică unul din şase resturi de cisteină (în principal C634) situate în regiunea extracelulară bogată în cisteină, conducând la homodimerizare independentă de ligand şi activare constitutivă a RET. Pacienţii dezvoltă MTC la o vârstă tânără (debut la 5-25 ani) şi pot dezvolta de asemenea feocromocitom (50%) şi hiperparatiroidism. MEN2B este în principal cauzat de mutaţia M918T, care este situată în domeniul kinazic. Această mutaţie activează constitutiv RET în starea ei monomerică şi

alterează recunoaşterea substratului de către kinază. Sindromul MEN2B este caracterizat printr-un debut timpuriu (< 1 an) şi o formă foarte agresivă de MTC, feocromocitom (50% dintre pacienţi) şi ganglioneuroame. În FMTC singura manifestare a bolii este MTC, care apare uzual la vârsta adultă. Multe mutaţii diferite au fost detectate, care se întind pe întreaga genă RET. Cele 75% din cazurile de MTC rămase sunt sporadice şi aproximativ 50% ele sunt mutaţii somatice care poartă RET: cea mai frecventă mutaţie este M918T care, ca şi în MEN2B, este asociată cu cel mai agresiv fenotip. Mutaţiile punctiforme somatice ale RET au fost de asemenea descrise in alte tumori, cancer colorectal (Lemn et al., Science, 2007, 318, 1108-13) şi carcinom pulmonar cu celule mici (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).

Componentele semnalizării RET s-a dovedit că sunt exprimate in tumorile primare ale sanului şi că interacţionează funcţional cu calea receptorului de estrogen-cc in liniile celulare ale tumorii mamare (Boulay et al., Cancer Res. 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., Oncogene, 2010, 29, 4648-57), in timp ce expresia şi activarea RET de către liganzi ai familiei GDNF ar putea juca un rol important în invazia perineurală a câtorva tipuri diferite de celule canceroase (Ito et al., Surgery, 2005, 138, 788-94; Gil et al., J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi et al., Cancer, 2002, 94, 167-74).

RET este de asemenea exprimată în 30-70% din cancerele la san invazive, cu exprimare relativ mai frecventă în tumorile pozitive la receptorul de estrogen (Plaza-Menacho, I., et al., Oncogene, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., et al., Cancer Res., 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., et al., Cancer Res., 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., EMBO Mol. Med., 2013, 5, 1335-1350).

Identificarea rearanjărilor RET a fost raportată într-un subset de PDX (xenografă derivată de la pacient) stabilit de la cancer colorectal. Deşi frecvenţa unor astfel de evenimente în pacienţii cu cancer colorectal rămâne să fie definită, aceste date sugerează un rol al RET ca ţintă în această indicaţie (Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014). Studiile au arătat că promotorul RET este frecvent metilat în cancere colorectale, şi mutaţii heterozigote cu sens greşit, care se previzionează că reduc expresia RET, sunt identificate în 5-10% din cazuri, ceea ce sugerează că RET ar putea avea unele caracteristici de supresor tumoral sporadic in cazurile de cancere la colon (Luo, Y., et al., Oncogene, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., Science, 2006, 268-274; Cancer Genom Atlas Network, Nature, 2012, 487, 330-337).

Un număr în creştere de tipuri de tumori s-au dovedit acum că exprimă niveluri substanţiale de kinază RET de tip sălbatic care ar putea avea implicaţii pentru evoluţia şi împrăştierea tumorii. RET este exprimată în 50-65% din carcinoamele canalului pancreatic, şi exprimarea este mai frecventă în tumori metastazice şi cu grade mai ridicate (Ito, Y, et al., Surgery, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., J. Int. Med. Res. 2008, 36, 656-664).

În neoplasmele liniilor de celule hematopoietice, RET este exprimată în leucemie mieloidă acută (AML) cu diferenţiere monocitică, precum şi în CMML (Gattei, V. et al., Blood, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., Ann. Hematol, 1998, 77, 207-210; Camos, M., Cancer Res. 2006, 66, 6947-6954). Studii recente au identificat rearanjări cromozomiale rare care implică RET la pacienţi cu leucemie mielomonocitară cronică (CMML). CMML este asociată frecvent cu rearanjări ale câtorva tirozin kinaze, care conduc la expresia oncoproteinelor citosolice himerice care conduc la activarea căilor RAS (Kohlmann, A., et al., J. Clin. Oncol. 2010, 28, 2858-2865). In cazul RET, fuziunile genice care leagă RET cu BCR (BCR-RET) sau cu partenerul oncogen al receptorului factorului de creştere fibroblastă 1 (FGFR1OP-RET) au fost transformate in celule progenitoare hematopoietice timpurii şi ar putea deplasa maturarea acestor celule către căi monocitice, probabil prin iniţierea semnalizării RAS mediate de RET (Ballerini, P., et al., Leukemia, 2012, 26, 2384-2389).

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

În neuroblastom, expresia şi activarea RET de către GFL are roluri în diferenţierea celulelor tumorale, colaborarea cu potenţiali alţi receptori ai factorului neurotrofic pentru a scădea N-Myc, a cărui expresie este un marker de prognoză slabă (Hofstra, R. M., W., et al., Hum. Genet. 1996, 97, 362-364; Peterien, S. şi Bogenmann, E., Oncogene, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., Nature Ref. Cancer, 2003, 3, 203-216).

Inhibitorii cu ţintă multiplă care reacţionează încrucişat cu RET sunt cunoscuţi (Borrello, M.G., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17(4), 403-419; Cererile de brevet internaţional Nr. WO 2014/141187, WO 2014/184069, şi WO 2015/079251).

Corespunzător, în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare în tratarea cancerului. De asemenea in acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat sau o compoziţie farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea unui cancer asociat cu RET. În unele realizări, pacientul care a fost identificat sau diagnosticat ca având un cancer asociat cu RET prin utilizarea unui test aprobat de o agenţie de reglementare, de exemplu, un test aprobat de FDA sau un test pentru identificarea dereglării unei gene RET, unei kinaze RET, sau expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea, la un pacient sau intr-o probă de biopsie de la un pacient uman sau prin efectuarea oricăruia dintre exemplele nelimitative de teste descrise în acest document. În unele realizări, testul sau analiza se furnizează ca trusă. În unele realizări, cancerul este un cancer asociat cu RET. De exemplu, cancerul asociat cu RET poate fi un cancer care include una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET.

De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, pentru utilizare în tratamentul unui cancer. În unele realizări, cancerul este un cancer asociat cu RET, de exemplu, un cancer asociat cu RET având una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET. În unele realizări, un pacient este identificat sau diagnosticat ca avand un cancer asociat cu RET prin utilizarea unui test aprobat de o agenţie de reglementare, de exemplu, aprobat de FDA, sau un kit pentru identificarea deregării unei gene RET, kinazei RET, sau expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea, la un pacient sau într-o biopsie din probă. După s-a prevăzut în acest document, un cancer asociat cu RET include pe cele descrise în acest document şi cunoscute în domeniu.

În unele realizări pentru oricare dintre utilizările descrise in acest document, pacientul a fost identificat sau diagnosticat ca avand un cancer cu o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea. În unele realizări pentru oricare dintre utilizările descrise în acest document, pacientul are o tumoare care este pozitivă pentru o dereglarea unei gene RET, kinazei RET, sau expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea. În unele realizări pentru oricare dintre utilizările descrise in acest document, pacientul poate fi un pacient cu tumoare(tumori) care este pozitiv pentru o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea. În unele realizări pentru oricare dintre utilizările descrise în acest document, pacientul poate fi un pacient ale căror tumori au o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea. În unele realizări pentru oricare dintre utilizările descrise în acest document, pacientul este suspectat că are un cancer asociat cu RET (de exemplu, un cancer având una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET). În unele realizări, dereglarea unei gene RET, kinazei RET, sau expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea include una sau mai multe proteine de fuziune. Exemple nelimitative 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, kinazei RET, sau expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea include una sau mai multe mutaţii punctuale/inserţii/deleţii ale proteinei kinază RET. Exemplele nelimitative de mutaţii punctuale/inserţii/deleţii ale proteinei kinază RET sunt descrise în Tabelul 2. În unele realizări, mutaţiile punctuale/inserţiile/deleţiile proteinei kinază RET sunt selectate din grupul constând din M918T, M918V, C634W, V804L, şi V804M. În unele realizări, dereglarea unei gene RET, kinazei RET, sau expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea include una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET. Exemplele nelimitative de mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET sunt descrise în Tabelele 3 şi 4. În unele realizări, mutaţia de rezistenţă la inhibitor RET este V804M. În unele realizări, cancerul cu o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea este determinat utilizând un test sau kit aprobate de o agenţie de reglementare, de exemplu, aprobate de FDA. În unele realizări, tumoarea care este pozitivă pentru o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea, este o tumoare pozitive pentru una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET. În unele realizări, tumoarea cu o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea este determinată utilizand un test sau kit aprobate de o agenţie de reglementare, de exemplu, aprobate de FDA.

În unele realizări pentru oricare dintre utilizările descrise în acest document, pacientul are o înregistrare clinică care arată că pacientul are o tumoare care are o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea (de exemplu, o tumoare având una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET). În unele realizări, înregistrarea clinică indică faptul că pacientul ar trebui să fie tratat cu unul sau mai mulţi dintre compuşii cu Formula I sau cu săruri acceptabile farmaceutic sau solvaţi ai acestora sau cu compoziţii furnizate în acest document. În unele realizări, cancerul cu o dereglare a unei gene

RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea este un cancer având una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET. În unele realizări, cancerul cu o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea este determinat utilizând un test sau kit aprobate de o agenţie de reglementare, de exemplu, aprobate de FDA. În unele realizări, tumoarea care este pozitive pentru o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea este o tumoare pozitivă pentru una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET. În unele realizări, tumoarea cu o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea este determinat utilizând un test sau kit aprobate de o agenţie de reglementare, de exemplu, aprobate de FDA.

În unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document prezintă penetranţă pentru creier şi/sau sistemul nervos central (SNC). Astfel de compuşi sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică şi să inhibe kinaza RET în creier şi/sau în alte structuri ale SNC. In unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică intr-o cantitate eficientă terapeutic. De exemplu, tratamentul unui pacient cu cancer (de exemplu, un cancer asociat cu RET, un cancer la creier sau SNC asociat cu RET) poate include administrarea (de exemplu, administrarea orală) a compusului la pacient. În unele astfel de realizări, compuşii furnizaţi în acest document sunt utili pentru tratarea unei tumori cerebrale primare sau a unei tumori cerebrale metastazice. De exemplu, compuşii pot fi utilizat în tratamentul unuia sau mai multora dintre glioame, glioblastom (cunoscut de asemenea ca glioblastom multiform), astrocitoame, oligodendroglioame, ependimoame, şi glioame mixte, meningioame, meduloblastoame, ganglioglioame, schwanoame (neurilemoame), şi craniofaringioame (vezi, de exemplu, tumorile enumerate in Louis, D.N. et al. Acta Neuropathol 131(6), 803-820 (Iunie 2016)). În unele realizări, tumoarea creierului este o tumoare primară a creierului. În unele realizări, pacientul a fost tratat anterior cu un alt agent anticancer, de exemplu, un alt inhibitor al RET (de exemplu, un compus care nu este un compus cu Formula generală I) sau un inhibitor multi-kinazic. În unele realizări, tumoarea creierului este o tumoare la creier metastazică. În unele realizări, pacientul a fost tratat anterior cu un alt agent anticancer, de exemplu, un alt inhibitor al RET (de exemplu, un compus care nu este un compus cu Formula generală I) sau un inhibitor multi-kinazic.

În unele dintre oricare din utilizările descrise în acest document, un test utilizat pentru a determina dacă pacientul are o dereglare a unei gene RET, a kinazei RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea, care utilizează o probă de la un pacient poate include, de exemplu, generarea următoarei secvenţieri, imunohistochimie, microscopie cu fluorescenţă, analiză FISH separată, Southern blotting, Western blotting, analiză FACS, Northern Blotting şi amplificare bazată pe PCR (de exemplu, RT-PCR şi RT-PCR cantitativ in timp real). Aşa cum este bine cunoscut în domeniu, testele sunt de obicei efectuate, de exemplu, cu cel puţin o probă de acid nucleic marcat sau cel puţin un anticorp sau un fragment marcat care se leagă la antigenul acestuia. Testele pot utiliza alte metode de detecţie cunoscute în domeniu pentru detectarea dereglării unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea (vezi, de exemplu, referinţele citate în acest document). În unele realizări, dereglarea unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii, sau nivelului oricăreia dintre acestea include una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET. În unele realizări, proba este o probă biologică sau o probă de biopsie (de exemplu, o probă 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 avand unul sau mai multe simptome ale unui cancer asociat cu RET, şi/sau un pacient care are un risc crescut de dezvoltare a unui cancer asociat cu RET)

În domeniul oncologiei medicale este normală practica utilizării unei combinaţii de diferite forme de tratament pentru a trata fiecare pacient cu cancer. In oncologia medicală celălalt component (componeţi) ai unui astfel de tratament sau terapie de combinaţie, în plus faţă de compoziţiile furnizate în acest document poate fi, de exemplu, chirurgie, radioterapie, şi agenţi chimioterapeutici, inhibitori ai kinazei, inhibitori ai transducţiei semnalului şi/sau anticorpi monoclonali. Compuşii cu Formula I prin urmare pot fi de asemenea utili ca adjuvanţi pentru tratamentul cancerului, ca atare, ei pot fi utilizaţi în combinaţie cu una sau mai multe terapii sau agenţi terapeutici suplimentari, de exemplu un agent chimioterapic care acţionează prin acelaşi mecanism de acţiune sau printr-un mecanism diferit.

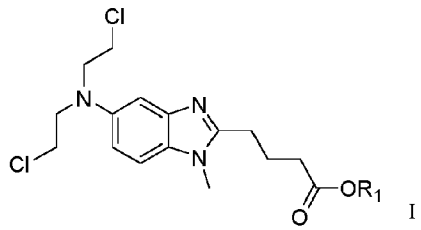
În unele realizări, compusul cu Formula I (sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia) este administrat în combinaţie cu o cantitate eficientă terapeutic din cel puţin un agent terapeutic suplimentar selectat dintre una sau mai multe terapii sau agenţi terapeutici suplimentari, (de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

Exemplele nelimitative de agenţi terapeutici suplimentari includ: alţi agenţi terapeutici care vizează RET (adică un prim sau secund inhibitor al kinazei RET), agenţi terapeutici care vizează receptorul tirozin kinazei, inhibitori ai căii de transducţie a semnalului, inhibitori checkpoint, modulatori a căii apoptozei (de exemplu obataclax); chimioterapeutice citotoxice, terapii care vizează angiogeneza, agenţi care vizează imunitatea, inclusiv imunoterapie şi radioterapie.

În unele realizări, celălalt terapeutic care vizează RET este un inhibitor multikinazic care prezintă activitate de inhibare a RET. În unele realizări, celălalt terapeutic care vizează 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 puţin de aproximativ 1000 nM, mai puţin de aproximativ 500 nM, mai puţin de aproximativ 200 nM, mai puţin de aproximativ 100 nM, mai puţin de aproximativ 50 nM, mai puţin de aproximativ 25 nM, mai puţin de aproximativ 10 nM, sau mai puţin de aproximativ 1 nM aşa cum s-a măsurat într-un test descris in acest document. In unele realizări, un inhibitor al kinazei RET poate prezenta o activitate de inhibare (IC_{50}) pentru o kinază RET de mai puţin de aproximativ 25 nM, mai puţin de aproximativ 10 nM, mai puţin de aproximativ 5 nM, sau mai puţin de aproximativ 1 nM, aşa cum s-a măsurat într-un test prevăzut in acest document.

Exemplele nelimitative de agenţi terapeutici care vizează 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), şi TG101209 (N-(1,1-dimetiletil)-3-[[5-metil-2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzensulfonamidă).

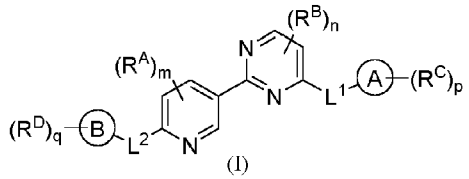
Exemplele suplimentare de alţi inhibitori ai kinazei RET includ pe cei descrişi in Brevetele S.U.A. numerele 9150517 şi 9149464, şi în Publicaţia Internaţională WO nr. 2014075035. De exemplu, în unele realizări celălalt inhibitor RET este un compus cu Formula I:



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 ester dodecilic al acidului 4-{5-[bis-(cloroetil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}butiric.

Exemplele suplimentare de alţi inhibitori ai kinazei RET includ pe cei descrişi în Publicaţia Internaţională WO nr. 2016127074. De exemplu, în unele realizări, celălalt inhibitor RET este un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



(I)

în care Inele A şi B sunt fiecare selectate în mod independent dintre aril, heteroaril, cicloalchil şi heterociclil;

fiecare L^1 şi 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), -$S(O)_2$-, -$N(R^1)$-, -O-(alchilen C1-C6)-, -(alchilen C1-C6)-O-, -$N(R^1)$-C(O)-,-C(O)$N(R^1)$-, -(alchilen C1-C6)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-(alchilen C1-C6)-, -$N(R^1)$-C(O)-(alchilen C1-C6)-, -(alchilen C1-C6)-$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)-$N(R^1)$-(alchilen C1-C6)-, -(alchil C1-C6)-C(O)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-, -

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

fiecare R^A şi R^B este selectat in mod independent dintre alchil C1-C6, alcoxi C1-C6, halo, haloalchil C1-C6, hidroxialchil C1-C6, heteroalchil C1-C6, şi -$N(R^1)(R^1)$; in care fiecare alchil, alcoxi, haloalchil, hidroxialchil, şi hidroxialchil este în mod independent substituit cu 0-5 apariţii ale lui Ra;

fiecare R^C şi R^D este selectat in 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, hidroxialchil C1-C6, cicloalchil, aril, heteroaril, ariloxi, aralchil, heterociclil, heterociclilalchil, 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)-$N(R^1)$-$C(O)R^1$, -$N(R^1)S(O)_2R^1$, şi -$P(O)(R^1)(R^1)$; in care fiecare dintre alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, heteroalchil, haloalchil, haloalcoxi, hidroxialchil, cicloalchil, aril, heteroaril, ariloxi, aralchil, heterociclil, şi heterociclilalchil este in mod independent substituit cu 0-5 apariţii ale lui R^a; sau 2 R^C sau 2 R^D împreună cu atomul(atomii) de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil sau heterociclil substituit in mod independent cu 0-5 apariţii ale lui R^a;

fiecare R^1 este selectat in mod independent dintre hidrogen, hidroxil, halo, tiol, alchil C1-C6, tioalchil C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalchil C1-C6, hidroxialchil C1-C6, heteroalchil C1-C6, cicloalchil, cicloalchilalchil, heteroarilalchil, heterociclil, şi heterociclilalchil, în care fiecare dintre alchil, tioalchil, alcoxi, haloalchil, hidroxialchil, heteroalchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, heteroarilalchil, heterociclil, şi heterociclilalchil este în mod independent substituit cu 0-5 apariţii ale lui R^b, sau 2 R^1 împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil sau heterociclil substituit in mod independent cu 0-5 apariţii de R^b;

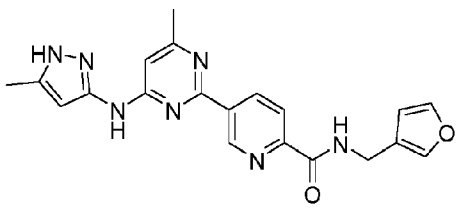
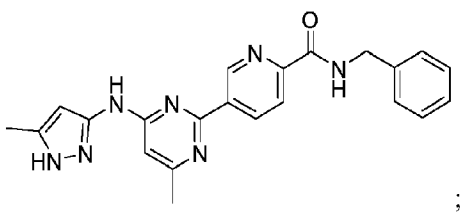
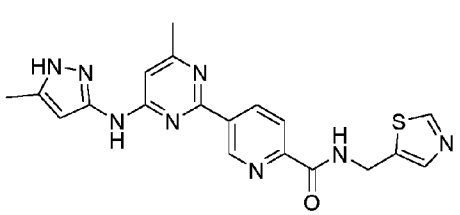
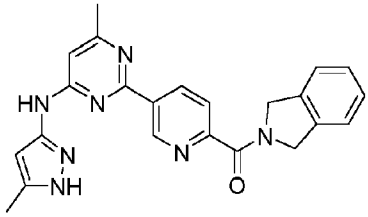
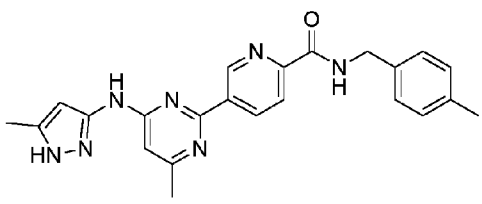
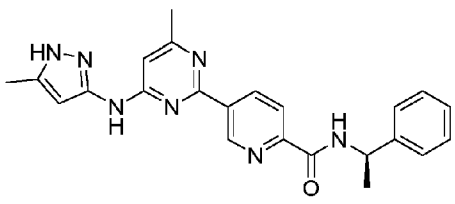
fiecare R^a şi R^b este in mod independent alchil C1-C6, halo, hidroxil, haloalchil C1-C6, heteroalchil C1-C6, hidroxialchil C1-C6, alcoxi C1-C6, cicloalchil, heterociclil, sau ciano, in care fiecare dintre alchil, haloalchil, heteroalchil, hidroxialchil, alcoxi, cicloalchil şi heterociclil este substituit in mod independent cu 0-5 apariţii ale lui R';

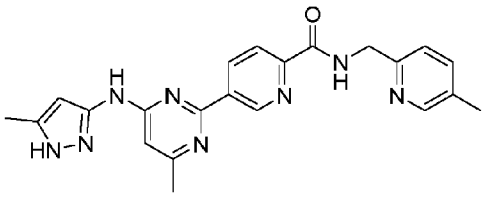
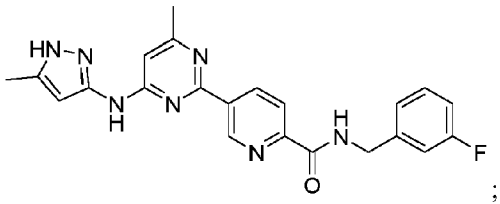
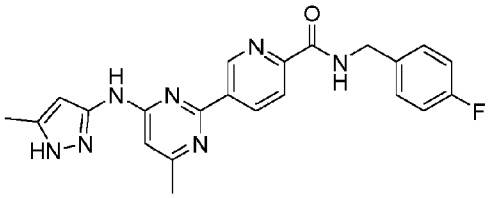
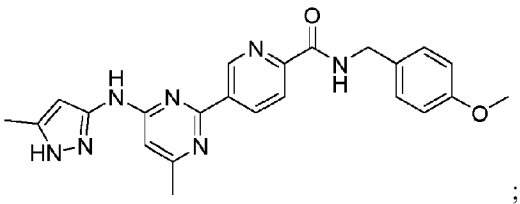
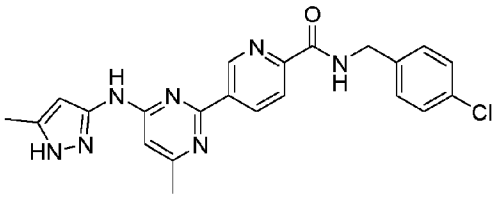
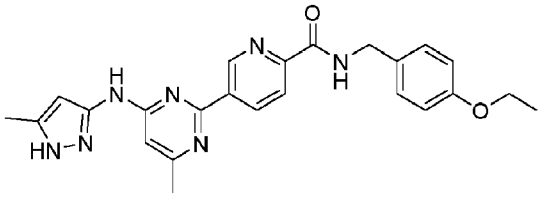
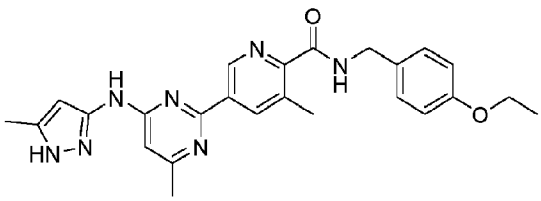
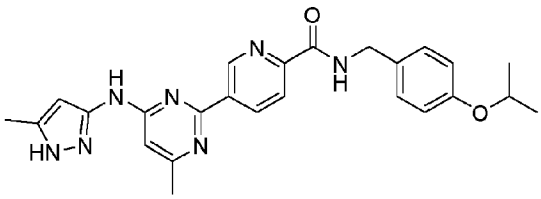
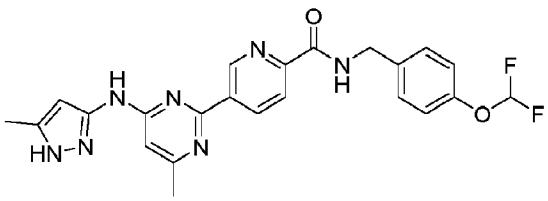
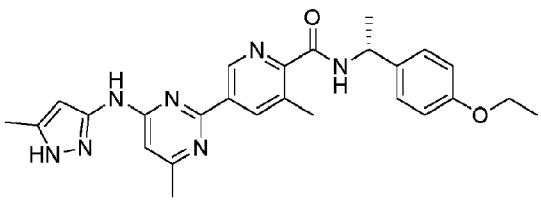
fiecare R' este alchil C1-C6, heteroalchil C1-C6, halo, hidroxil, haloalchil C1-C6, hidroxialchil C1-C6, cicloalchil sau ciano; sau 2 R', împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil sau heterociclil;

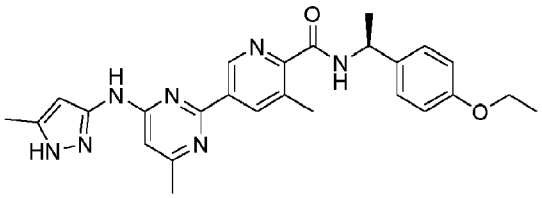
m este 0, 1, 2, sau 3;

n este 0, 1, sau 2; şi

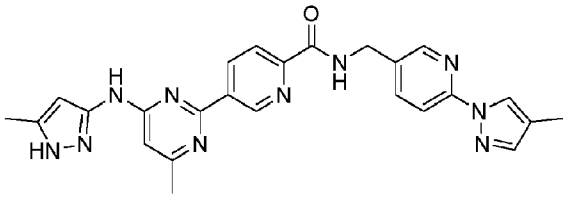
p şi q sunt fiecare in mod independent 0, 1, 2, 3, sau 4. De exemplu, un inhibitor RET poate fi selectat din grupul constand din:


;

;

;

;

;

;

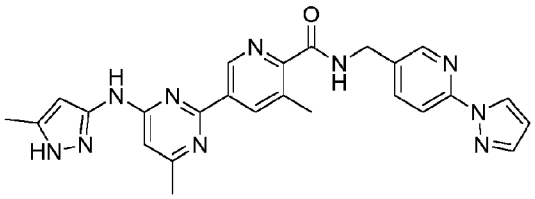

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



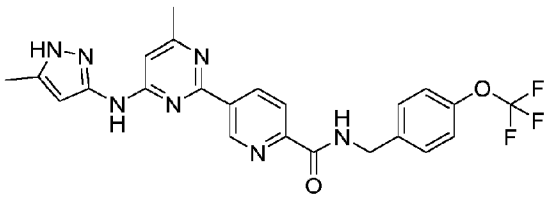
;



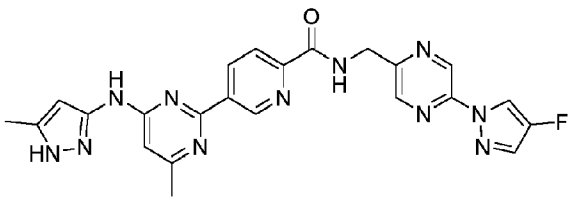
;



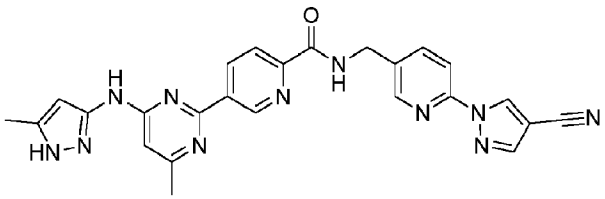
;



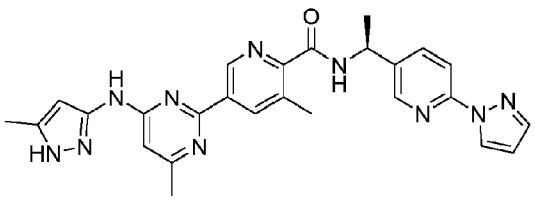
;



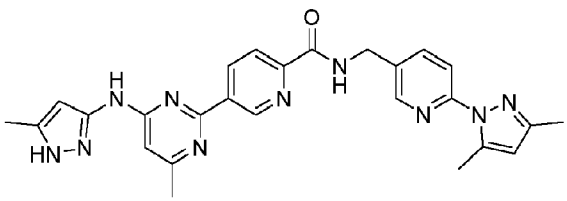
;



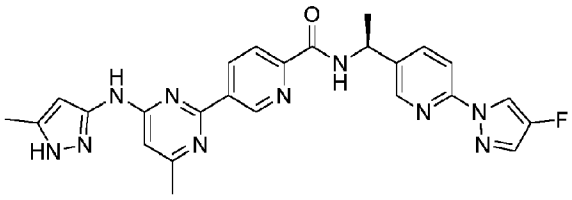
;

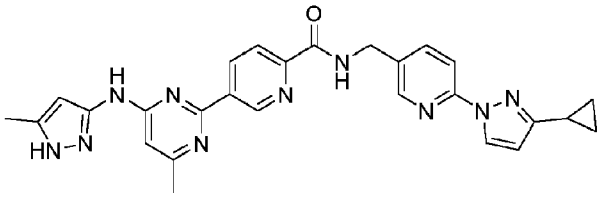


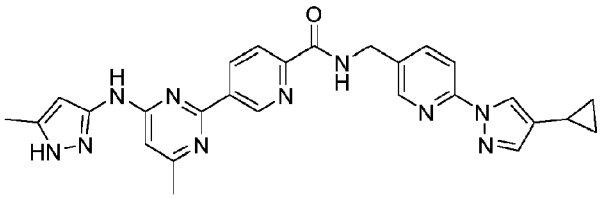
;

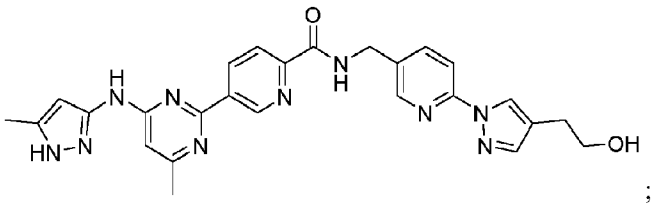


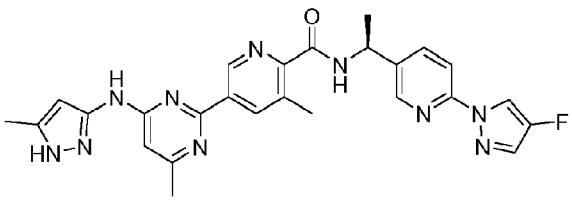
;

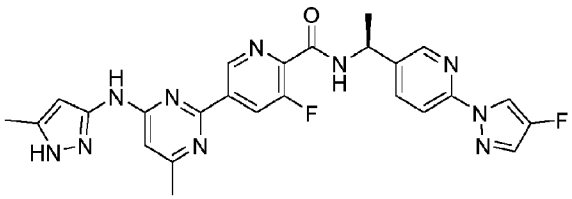

;

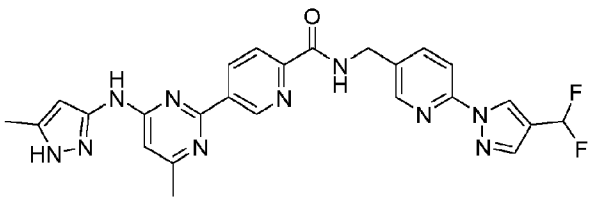

;

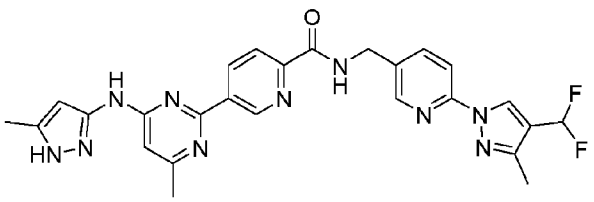

;

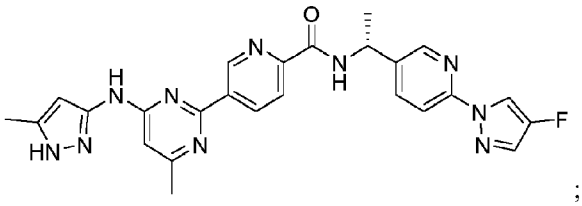

;


;

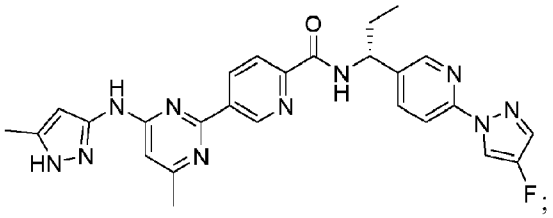

;


;


;

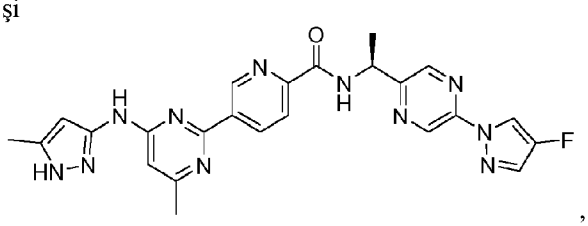


;



;

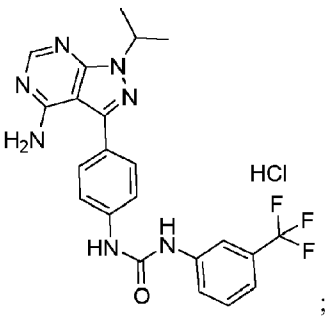
şi



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele realizări, un inhibitor al 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:



;

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-(*terţ*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinoetoxi)naftalin-1-il)uree); DS-5010; famitinib (5-[2-(dietilamino)etil]-2-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-iliden)metil]-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirolo[3,2-c]piridin-4-onă); fedratinib (SAR 302503, TG101348) (N-(*terţ*-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-pirolo[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); quizartinib (AC220) (1-(5-(*terţ*-butil)izoxazol-3-il)-3-(4-(7-(2-morfolinoetoxi)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)fenil)uree); semaxanib (SU5416, Inhibitor III al Kinazei 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-diepoxiergosta-2,24-dien-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-iletinil)benzamidă); şi Y078-DM1 (conjugat medicament-anticorp, compus dintr-un anticorp RET (Y078) legat de un derivat al agentului citotoxic maitansină).

Alte exemple de inhibitori ai RET includ: N-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-N'-{4'-[(2"-benzamido)piridin-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-(terţ-butil)izoxazol-3-il)-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)acetamidă; N-(5-(*terţ*-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; şi 3-arilureidobenziliden-indolin-2-onă.

Încă alţi agenţi terapeutici includ inhibitori RET descrişi, de exemplu, în Brevetele S.U.A. numerele 7504509; 8299057; 8399442; 8067434; 8937071; 9006256; şi 9035063; Publicaţiile U.S. numerele 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; Publicaţiile Internaţionale numerele 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; şi WO 2005/044835; şi J. Med.Chem. 2012, 55 (10), 4872-4876.

Exemplele de agenţi terapeutici ţintiţi pe receptorul de tirozin kinază (de exemplu, Trk), include 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, Go 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005, şi TSR-011. Agenţii terapeutici suplimentari ţintiţi pe Trk includ pe cei descrişi în Brevetul S.U.A. nr. 8450322; 8513263; 8933084; 8791123; 8946226; 8450322; 8299057; şi 8912194; Publicaţia S.U.A. nr. 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; şi 2015/0306086; Publicaţia Internaţională 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; şi WO 2013/074518.

Alte exemple de inhibitori ai Trk pot fi găsite în Brevetul S.U.A. nr. 8637516, Publicaţia Internaţională nr. WO 2012/034091, Brevetul S.U.A. nr. 9102671, Publicaţia Internaţională nr. WO 2012/116217, Publicaţia S.U.A. nr. 2010/0297115, Publicaţia Internaţională nr. WO 2009/053442, Brevetul S.U.A. nr. 8,642,035, Publicaţia Internaţională nr. WO 2009092049, Brevetul S.U.A. nr. 8,691,221, Publicaţia Internaţională nr. WO2006131952, toate fiind încorporate ca referinţă în totalitate în acest document. Exemplele de Inhibitori ai Trk includ GNF-4256, descris in Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015; şi 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 in ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012.

Exemplele suplimentare de inhibitori ai Trk includ cele divulgate in Publicaţia S.U.A. nr. 2010/0152219, Brevetul S.U.A. nr. 8114989, şi Publicaţia Internaţională nr. WO 2006/123113. Exemplele de inhibitori Trk includ AZ623, descris in Cancer 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, descris in Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483,2015; AZ64, descris in 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; şi AZD7451.

Inhibitorii Trk pot include pe cei descrişi în Brevetele S.U.A. numerele 7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016; şi 5844092.

Alte exemple de inhibitori ai Trk includ CEP-751, descris in Int. J. Cancer 72:672-679, 1997; CT327, descris in Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015; compuşi descrişi în Publicaţia Internaţională nr. WO 2012/034095; compuşi descrişi în Brevetul S.U.A. nr. 8673347 şi Publicaţia Internaţională nr. WO 2007/022999; compuşi descrişi în Brevetul S.U.A. nr. 8338417; compuşi descrişi în Publicaţia Internaţională nr. WO 2016/027754; compuşi descrişi în Brevetul S.U.A. nr. 9242977; compuşi descrişi în Publicaţia 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), aşa cum s-a descris in PLoS One 9:e95628, 2014; compuşi descrişi în Publicaţia Internaţională nr. WO 2011/133637; compuşi descrişi în Brevetul S.U.A. nr. 8637256; compuşi descrişi în Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014; compuşi descrişi în Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009; imidazopiridazine substituite 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 aşa cum s-a descris in ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 şi alţii, după cum s-a descris in PLoS One 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-hidroxi-10-(metoxicarbonil)-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-onă), după cum s-a descris in 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 in J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (danusertib), după cum s-a descris in Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007; Go 6976 (5,6,7,13-tetrahidro-13-metil-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pirolo[3,4-c]carbazol-12-propannitril), după cum s-a descris in J. Neurochem. 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metilindol-3-il)metiliden]-1H-pirolo[3,2-b]piridin-2-onă), după cum s-a descris in *IJAE* 115:117, 2010; milciclib (PHA-848125AC), descris in J. Carcinog. 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-2-ciano-2-propentioamidă); 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]ciclooctа[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-hidroxipropanoat 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); şi VSR-902A; toate referinţele de mai sus sunt încorporate prin referinţă în integralitatea lor în acest document.

Capacitatea unui inhibitor Trk de a acţiona ca inhibitor TrkA, TrkB, şi/sau Trk C poate fi testată utilizând testele descrise în Exemple A şi B în Brevetul S.U.A. nr. 8513263, care este încorporat în acest document ca referinţă.

În unele realizări, inhibitorii căii de transducţie a semnalului includ inhibitori ai căii Ras-Raf-MEK-ERK (de exemplu, binimetinib, selumetinib, encorafinib, sorafenib, trametinib, şi vemurafenib), inhibitori ai căii PI3K-Akt-mTOR-S6K (de exemplu everolimus, rapamicină, perifosine, temsirolimus), şi alţi inhibitori ai kinazei, cum ar fi baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetin, regorafenib, ruxolitinib, semaxanib, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-amino-N-[5,6-dihidro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1Hpirolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclohexanacetamidă), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108, şi TG101209 (N-*terţ*-butil-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4- ilamino)benzensulfonamidă).

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

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

Exemple de terapii ţintite pe angiogeneză includ aflibercept şi bevacizumab.

Termenul „imunoterapie“ se referă la un agent care modulează sistemul imunitar. În unele realizări, o imunoterapie poate creştere expresia şi/sau activitatea unui regulator al sistemului imunitar. În unele realizări, o imunoterapie poate să scadă expresia şi/sau activitatea unui regulator al sistemului imunitar. În unele realizări, o imunoterapie poate recruta şi/sau îmbunătăţi activitatea unei celule imune.

În unele realizări, imunoterapia este o imunoterapie celulară (de exemplu, terapia celulei T adoptive, terapia celulei dendritice, terapia celulei ucigaşe naturale). În unele realizări, imunoterapia celulară este sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drug 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 a celulei CAR-T. În unele realizări, terapia celulei CAR-T este tisagenlecleucel (Kymriah™).

În unele realizări, imunoterapia este o terapie cu anticorp (de exemplu, un anticorp monoclonal, un anticorp conjugat). În unele realizări, terapia cu anticorp este bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumuab (Darzalex®), olaratumab

(Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbitux®), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutiximab (Unituxin®), obinutuzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675,206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), avelumab (Bavencio®), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab sau amatuximab.

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

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

În unele realizări, imunoterapia include o toxină. În unele realizări, imunoterapia este denileukină diftitox (Ontak®).

În unele realizări, imunoterapia este o terapie cu citokină. În unele realizări, terapia cu citokină este o terapie cu interleukină 2 (IL-2), o terapie cu interferon alfa (IFNα), o terapie cu factor de stimulare a coloniei granulocitelor (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 al punctului de control imun. În unele realizări, imunoterapia include unul sau mai mulţi 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®). In unele realizări, inhibitorul PD-L1 este atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) sau durvalumab (Imfinzi™).

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

În unele realizări, the imunoterapie este bacillus Calmette-Guerin (BCG) terapie.

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

În unele realizări, imunoterapia este un vaccin împotriva cancerului. În unele realizări, vaccinul impotriva cancerului este un vaccin papillomavirus uman(HPV). În unele realizări, vaccinul HPV este Gardasil®, Gardasil9® sau Cervarix®. În unele realizări, vaccinul împotriva cancerului este un vaccin împotriva virusului hepatitei B (HBV). În unele realizări, vaccinuul HBV este Engerix-B®, Recombivax HB® sau GI-13020 (Tarmogen®). În unele realizări, vaccinul împotriva cancerului este Twinrix® sau Pediarix®. În unele realizări, vaccinul împotriva cancerului este BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac, 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). In unele realizări, vaccinul împotriva cancerului este un vaccin neoantigen personal imunogenic (vezi, de exemplu, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). In unele realizări, vaccinul împotriva cancerului este RGSH4K, sau NEO-PV-01. În unele realizări, vaccinul împotriva cancerului este un vaccin pe bază de ADN. În unele realizări, vaccinul pe bază de ADN este un vaccin ADN mamaglobină-A (vezi, de exemplu, Kim et al. (2016) OncoImunology 5(2): e1069940).

În unele realizări, agenţii care vizează imunitatea sunt selectaţi dintre aldesleukină, interferon alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednison, şi sipuleucel-T.

Exemplele nelimitative de radioterapie includ terapie cu iod radioactiv, radiaţia cu fascicul extern, şi terapie cu radiu 223.

Inhibitorii suplimentari ai kinazei includ pe cei descrişi, de exemplu, in Brevetele S.U.A. Nr. 7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8,815,901; 8912204; 9260437; 9273051; Publicaţia S.U.A. nr. US 2015/0018336; Publicaţia Internaţională 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; şi WO 2016/075224 .

Alte exemple de inhibitori ai kinazei include pe cele descrişi, de exemplu, in 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; şi WO 2014/011900.

Corespunzător, în acest document de asemenea este furnizată o combinaţie farmaceutică pentru tratarea cancerului care cuprinde (a) un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, (b) un agent terapeutic suplimentar, şi (c) opţional cel puţin un purtător acceptabil farmaceutic pentru utilizare simultană, separată sau secvenţială pentru tratamentul cancerului, în care cantităţile de compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia şi agentul suplimentar terapeutic sunt eficiente împreună în tratarea cancerul.

În unele realizări, agentul(agenţii) terapeutic(i) suplimentar(i) includ oricare dintre terapiile sau agenţii terapeutici enumeraţi mai sus care sunt standarde de ingrijire in cazurile de cancer in care cancerul are o dereglare a unei gene RET, a unei proteine RET sau a unei expresii sau activităţi sau a nivelului oricăreia dintre acestea.

Aceşti agenţi terapeutici suplimentari pot fi administraţi cu unul sau mai multe doze din compusul cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia, ca o parte din aceleaşi forme de dozare sau din forme separate, prin aceleaşi căi de administrare sau pe căi de administrare diferite, şi/sau prin aceleaşi regimuri de administrare sau prin regimuri diferite în conformitate cu practici farmaceutică standard cunoscute unei persoane calificate in domeniu.

De asemenea in acest document se furnizează (i) o combinaţie 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 solvat al acestuia, (b) cel puţin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, oricare dintre agenţii terapeutici suplimentari exemplari descrişi în acest document sau cunoscuţi în domeniu), şi (c) opţional cel puţin un purtător acceptabil farmaceutic pentru utilizare simultană, separată sau secvenţială pentru tratamentul cancerului, în care cantităţile de compus cu Formula I sau sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia şi de agent terapeutic suplimentar sunt eficiente împreună în tratarea cancerul; (ii) o compoziţie farmaceutică cuprinzând o astfel de combinaţie; (iii) utilizarea unei astfel de combinaţii pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul cancerului; şi (iv) un ambalaj sau produs comercial cuprinzând o astfel de combinaţie ca preparare combinată pentru utilizare simultană, separată sau secvenţială. Într-o realizare pacientul este un om. În unele realizări, cancerul este un cancer asociat cu RET. De exemplu, un cancer asociat cu RET care are una sau mai multe mutaţii cu rezistenţă la inhibitor RET.

Termenul „combinaţie farmaceutică“, aşa 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 şi include ambele combinaţii, fixă şi nefixă, de ingrediente active. Termenul „combinaţie fixă“ înseamnă că un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia şi cel puţin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, un agent chimioterapic), sunt ambii administraţi simultan la un pacient, în forma unei singure compoziţii sau doze. Termenul „combinaţie non-fixă „înseamnă că un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia şi cel puţin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, agent chimioterapic) sunt formulaţi ca doze sau compoziţii separate astfel încât ei pot fi administraţi la un pacient care are nevoie de aceasta simultan, concomitent sau secvenţial cu variabile intervening limite de timp, în care o astfel de administrare furnizează niveluri eficiente ai celor doi sau mai mulţi compuşi în corpul pacientului. Acestea se aplică de asemenea la terapii cocktail, de exemplu administrarea a trei sau mai multe ingrediente active

Corespunzător, în acest document este furnizată de asemenea o combinaţie farmaceutică pentru tratarea cancerului care cuprinde (a) un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, (b) un agent terapeutic suplimentar, şi (c) opţional cel puţin un purtător acceptabil farmaceutic pentru utilizare simultană, separată sau secvenţială în tratamentul cancerului, în care cantităţile de compus cu Formula I sau de sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia şi de agent terapeutic suplimentar sunt eficiente împreună în

tratarea cancerul. Intr-o realizare, compusul cu Formula I sau sarea acceptabilă farmaceutic sau solvatul acestuia, şi agentul suplimentar terapeutic sunt administraţi simultan ca doze separate. Intr-o realizare, compusul cu Formula I sau sarea acceptabilă farmaceutic sau solvatul acestuia, şi agentul terapeutic suplimentar sunt administraţi ca doze separate secvenţiale în orice ordine, în cantităţi eficiente terapeutic în comun, de exemplu în doze zilnice sau intermitent. Într-o realizare, compusul cu Formula I sau sarea acceptabilă farmaceutic sau solvatul acestuia, şi agentul suplimentar terapeutic sunt administraţi simultan ca doze combinate. În unele realizări, cancerul este un cancer asociat cu RET. De exemplu, un cancer asociat cu RET care are una sau mai multe mutaţii cu rezistenţă la inhibitor RET.

Termenul „metastază“ este un termen cunoscut în domeniu şi înseamnă formarea unei tumori suplimentare (de exemplu, o tumoare solidă) intr-un loc îndepărtat de tumoarea primară la un subiect sau pacient, unde tumora suplimentară include celule canceroase identice sau similare cu cele ale tumorii primare.

Aşa cum s-a utilizat in acest document, un „prim inhibitor al kinazei RET“ sau „prim inhibitor RET “ este un inhibitor al kinazei RET aşa cum s-a definit in acest document, dar care nu include un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia aşa cum s-a definit în acest document. Aşa cum s-a utilizat in acest document, un "al doilea inhibitor al kinazei RET" sau un "al doilea inhibitor RET" este un inhibitor al kinazei RET aşa cum este definit in acest document, dar care nu include un compus cu Formula I sau o sare sau solvat acceptabil farmaceutic, aşa cum s-a definit in acest document. Cand sunt prezenţi atât un prim, cât şi un al doilea inhibitor RET, primul şi al doilea inhibitor al kinazei RET sunt diferiţi.

În unele realizări, prezenţa unuia sau mai multor mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET intr-o tumoare face ca tumoarea să fie mai rezistentă la tratamentul cu un prim inhibitor RET. Utilizările atunci când o mutaţie rezistentă la inhibitor RET face ca tumoarea să fie mai rezistentă la tratamentul cu un prim inhibitor RET sunt descrise mai jos. De exemplu, in acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui subiect care are un cancer care include: identificarea unui subiect având o celulă canceroasă care are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; şi administrarea la subiectul identificat a unui compus cu Formula I sau unei sări acceptabile farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia este administrat în combinaţie cu primul inhibitor al RET. De asemenea s-a furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare în tratarea un subiect identificat ca având o celulă canceroasă care are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET care include administrarea către subiect a unui compus cu Formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia. În unele realizări, compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia este administrat în combinaţie cu primul inhibitor al RET. În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă rezistenţă crescută a unei celule canceroase sau tumori la tratamentul cu primul inhibitor al RET. În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET includ una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitorul RET listat în Tabele 3 şi 4. De exemplu, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET pot include o substituţie la aminoacidul din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E.

De exemplu, in acest document este furnizat un # compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare în tratarea unui cancer asociat cu RET la un subiect care are nevoie de astfel de tratament, metoda cuprinzand (a) detectarea unei dereglări a unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii sau a nivelului oricăreia dintre acestea intr-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un prim inhibitor RET, in care primul inhibitor al RET este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864. În unele realizări, metodele cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (d) administrarea unui compus cu formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie sau împreună cu un alt agent anticancer la un subiect dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea la subiect a unor doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (b) dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document sunt furnizate utilizări pentru tratarea unui cancer asociat cu RET la un subiect care are nevoie de astfel de tratament, utilizarea cuprinzând (a) detectarea unei dereglări a unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii sau a nivelului acesteia din aceeaşi probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un prim inhibitor RET, in care primul inhibitor al RET

este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă într-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (d) administrarea unui compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la subiect dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea de doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (b) la subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document sunt furnizate utilizări pentru tratarea unui cancer asociat cu RET la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament, utilizarea cuprinzând (a) detectarea uneia sau mai multor proteine de fuziune din Tabelul 1 şi/sau una sau mai multe mutaţii punctuale/inserţii/deleţii ale proteinei kinază RET din Tabelul 2 într-o mostră de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un prim inhibitor RET, in care primul inhibitor al RET este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea faptului că o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistenţă la inhibitor RET din Tabelele 3 sau 4; şi (d) administrarea unui compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la subiect dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea de doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (b) la subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document sunt furnizate utilizări pentru tratarea unui cancer asociat cu RET la un subiect care are nevoie de astfel de tratament, utilizarea cuprinzand (a) detectarea proteinei de fuziune KIF5B-RET intr-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un prim inhibitor RET, in care primul inhibitor al RET este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are mutaţia V804M rezistenţă la inhibitor RET; şi (d) administrarea unui compus cu Formula I sau unei sări acceptabile farmaceutic sau unui solvat al acestuia selectat din grupul constand dintr-un compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la subiect dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea de doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (b) la subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET.

Ca un alt exemplu, in acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare în tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzând (a) detectarea unei dereglări a unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii sau a nivelului acesteia într-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (d) administrarea unui al doilea inhibitor RET, in care al doilea inhibitor RET este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864, ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea de doze suplimentare din compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia din etapa (b) către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzând (a) detectarea unei dereglări a unei gene RET, a unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii sau a nivelului oricăreia dintre acestea într-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (d) administrarea unui al doilea inhibitor RET, in care al doilea inhibitor RET este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864, ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (b) către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzand (a) detectarea uneia sau mai multor proteine de fuziune din Tabelul 1 şi/sau a uneia sau mai multor mutaţii punctuale/inserţii/deleţii ale proteinei kinază RET din Tabelul 2 într-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistenţă la inhibitor RET din Tabelele 3 sau 4; şi (d) administrarea unui al doilea inhibitor RET, in care al doilea inhibitor RET este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864, ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (b) către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă

farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzand (a) detectarea proteinei de fuziune intr-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are mutaţia rezistenţă la inhibitor RET V804M; şi (d) administrarea unui al doilea inhibitor RET, in care al doilea inhibitor RET este selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864, ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (e) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (b) către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET.

De asemenea, in acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzând (a) detectarea unei dereglări a unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii sau a nivelului oricăreia dintre acestea într-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (d) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (b) către subiect. ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer (de exemplu, un al doilea inhibitor RET, un al doilea compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau cu imunoterapie) sau terapie anticancer (de exemplu, chirurgie sau radiaţie) dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzand (a) detectare unei dereglări a unei gene RET, unei kinaze RET, sau a expresiei sau activităţii sau a nivelului oricăreia dintre acestea într-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (d) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (b) către subiect, ca monoterapie sau in conjuncţie cu un alt agent anticancer (de exemplu, un al doilea inhibitor RET, un al doilea compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau imunoterapie) sau terapie anticancer (de exemplu, chirurgie sau radiaţie) dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui cancer asociat cu RET cuprinzand (a) detectarea uneia sau mai multor proteine de fuziune din Tabelul 1 şi/sau uneia sau mai multor mutaţii punctuale/inserţii/deleţii ale proteinei kinază RET din Tabelul 2 într-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia selectat din grupul constand dintr-un compus cu Formula I selectat dintre i)

Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprind suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET din Tabelele 3 sau 4;; şi (d) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (b) către subiect, ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer (de exemplu, un al doilea inhibitor RET, un al doilea compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau imunoterapie) sau terapie anticancer (de exemplu, chirurgie sau radiaţie) dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, un al doilea inhibitor RET selectat din grupul constand din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864 este administrat în etapa (d). În unele realizări, în acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea unui cancer asociat cu RET la un subiect care are nevoie de astfel de tratament, metoda cuprinzand (a) detectarea proteinei de fuziune KIF5B-RET intr-o probă de la subiect; şi (b) administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I selectat dintre i) Exemplul nr. 1-20; ii) Exemplul nr. 21-40; iii) Exemplul nr. 41-60; iv) Exemplul nr. 61-80; v) Exemplul nr. 81-100; vi) Exemplul nr. 101-120; vii) Exemplul nr. 121-140; viii) Exemplul nr. 141-160; ix) Exemplul nr. 161-180; x) Exemplul nr. 181-200; xi) Exemplul nr. 201-220; xii) Exemplul nr. 221-240; xiii) Exemplul nr. 241-260; xiv) Exemplul nr. 261-280; xv) Exemplul nr. 281-300; xvi) Exemplul nr. 301-320; xvii) Exemplul nr. 321-340; xviii) Exemplul nr. 341-360; xix) Exemplul nr. 361-380; xx) Exemplul nr. 381-400; xxi) Exemplul nr. 401-420; xxii) Exemplul nr. 421-440; xxiii) Exemplul nr. 441-460; xxiii) Exemplul nr. 461-480; xxiv) Exemplul nr. 481-500; xxv) Exemplul nr. 501-520; xxvi) Exemplul nr. 521-540; sau xxvii) Exemplul nr. 541-561, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, utilizările cuprinde suplimentar (după (b)) (c) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are mutaţia rezistenţă la inhibitor RET V804M; şi (d) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (b) către subiect, ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer (de exemplu, un al doilea inhibitor RET, un al doilea compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau imunoterapie) sau terapie anticancer (de exemplu, chirurgie sau radiaţie) dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, un al doilea inhibitor RET selectat din grupul constând din cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, şi BLU6864 este administrat in etapa (d).

De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat pentru utilizare in tratarea cancerului cuprinzand: (a) administrarea uneia sau mai multor doze dintr-un prim inhibitor RET la un subiect pentru o perioadă de timp; (b) după (a), determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (c) administrarea unui compus cu Formula I sau unei sări acceptabile farmaceutic sau unui solvat al acestuia ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la un subiect dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (d) administrarea de doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (a) către subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, acolo unde subiectului i s-a administrat doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (a), subiectul poate fi de asemenea administrat un alt agent anticancer (de exemplu, un al doilea inhibitor RET sau un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau imunoterapie). În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este orice agent anticancer cunoscut in domeniu. De exemplu, agentul anticancer suplimentar este un alt inhibitor RET (de exemplu, un al doilea inhibitor RET). In unele realizări, agentul anticancer suplimentar este o imunoterapie. În unele realizări din etapa (c), un alt inhibitor al RET poate fi primul inhibitor al RET administrat în etapa (a). În unele realizări, una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă rezistenţă crescută la tratamentul unei celule sau tumori canceroase cu primul inhibitor al RET. În unele realizări, cele una sau mai multe

mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET includ una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET enumerate în Tabelele 3 şi 4. De exemplu, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET pot include o substituţie la aminoacidul din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E.

De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea cancerului cuprinzand: (a) administrarea uneia sau mai multor doze dintr-un prim inhibitor RET la subiect pentru o perioadă de timp; (b) după (a), determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; şi (c) administrarea unui al doilea inhibitor RET ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la un subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (d) administrarea de doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (a) către subiect dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, acolo unde subiectului i s-a administrat doze suplimentare din primul inhibitor al RET din etapa (a), subiectului i se poate administra de asemenea un alt agent anticancer. În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă rezistenţă crescută la tratamentul unei celule sau tumori canceroase cu primul inhibitor al RET. În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET includ una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET enumerate în Tabelele 3 şi 4. De exemplu, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET pot include o substituţie la aminoacidul din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E. În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este orice agent anticancer cunoscut in domeniu. De exemplu, agentul anticancer suplimentar este un alt inhibitor RET (de exemplu, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia). În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este o imunoterapie.

De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea cancerului (de exemplu, un cancer asociat cu RET) cuprinzand: (a) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la un subiect având un cancer şi căruia i s-aadministrat anterior una sau mai multe doze dintr-un prim inhibitor al RET, are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; şi (b) administrarea unui compus cu Formula I sau unei sări acceptabile farmaceutic sau unui solvat al acestuia ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la un subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (c) administrarea de doze suplimentare din primul inhibitor al RET administrat anterior la un subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, în cazul când subiectului i se este administrează doze suplimentare din primul inhibitor al RET administrat anterior la un subiect, subiectului i se poate administra de asemenea un alt agent anticancer (de exemplu, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, sau imunoterapie). În unele realizări, una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă o rezistenţă crescută la o celulă sau tumoare canceroasă pentru tratament cu primul inhibitor al RET. În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET includ una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET enumerate în Tabelele 3 şi 4. De exemplu, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET pot include o substituţie la aminoacidul din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E. În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este orice agent anticancer cunoscut in domeniu. De exemplu, agentul anticancer suplimentar este un alt inhibitor RET (de exemplu, un al doilea inhibitor RET). In unele realizări, agentul anticancer suplimentar este o imunoterapie. În unele realizări din etapa (b), un alt agent anticancer poate fi primul inhibitor al RET administrat in etapa (a).

De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare în tratarea unui cancer cuprinzând: (a) determinarea dacă o celulă canceroasă într-o probă obţinută de la un subiect având un cancer şi anterior administrat una sau mai multe doze dintr-un prim Inhibitor RET are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; şi (b) administrarea unui al doilea inhibitor RET ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la un subiect, dacă subiectul are o celulă canceroasă care are cel puţin o mutaţie rezistentă la inhibitor RET; sau (c) administrarea de doze suplimentare din primul inhibitor al RET administrat anterior subiectului, dacă subiectul are o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, acolo unde subiectului i s-au administrat doze suplimentare din primul inhibitor al RET administrat anterior către subiect, subiectului I se poate administra de asemenea un alt agent anticancer. În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă rezistenţă crescută la tratamentul unei celule sau tumori canceroase cu primul inhibitor al RET. În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET includ una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET

enumerate în Tabelele 3 şi 4. De exemplu, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET pot include o substituţie la aminoacidul din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E. În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este orice agent anticancer cunoscut in domeniu. De exemplu, agentul anticancer suplimentar este un alt inhibitor RET (de exemplu, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia). În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este o imunoterapie. În unele realizări of (b), un alt agent anticancer poate fi primul inhibitor al RET administrat in etapa (a).

În unele realizări din oricare dintre metodele descrise în acest document, o mutaţie de rezistenţă la inhibitor RET care conferă rezistenţă crescută la tratamentul unei celule sau tumori canceroase cu un prim inhibitor RET poate fi oricare din RET mutaţiile rezistente la inhibitor enumerate în Tabelul 3 sau 4 (de exemplu, o substituţie la aminoacidul din poziţia 804, de exemplu, V804M, V804L, sau V804E).

În unele realizări, prezenţa unuia sau mai multor mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET intr-o tumoare face ca tumoarea să fie mai rezistentă la tratamentul cu un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia. Utilizările când o mutaţie de rezistenţă la inhibitor RET face ca tumoarea să fie mai rezistentă la tratamentul cu un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia sunt descrise mai jos. De exemplu, in acest document este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea cancerului cuprinzand: identificarea unui subiect care are o celulă canceroasă care are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; şi administrarea la subiectul identificat a unui tratament care nu include un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie (de exemplu, un al doilea inhibitor al kinazei RET). De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare în tratarea cancerului care are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET cuprinzand unui a tratament care nu include un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie (de exemplu, un al doilea RET kinază inhibitor). În unele realizări, cele una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă rezistenţă crescută la tratamentul unei celule sau tumori canceroase cu un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia.

De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare in tratarea cancerului cuprinzand: (a) administrarea uneia sau mai multor doze dintr-un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru o perioadă de timp; (b) după (a), determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la subiect are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; şi (c) administrarea unui al doilea inhibitor RET sau unui al doilea compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la un subiect având o celulă canceroasă care are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; sau (d) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (a) la un subiect având o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, acolo unde subiectului i s-au administrat doze suplimentare din compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (a), subiectul poate fi de asemenea administrat un alt agent anticancer sau un al doilea compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia. În unele realizări, una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă rezistenţă crescută la tratamentul unei celule sau tumori canceroase cu un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia. În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este orice agent anticancer cunoscut in domeniu. De exemplu, agentul anticancer suplimentar este un alt inhibitor RET (de exemplu, un al doilea inhibitor RET). In unele realizări, agentul anticancer suplimentar este o imunoterapie. În unele realizări, o altă RET poate fi compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia administrat în etapa (a).

De asemenea este furnizat un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia pentru utilizare intreating cancer cuprinzând: (a) determinarea dacă o celulă canceroasă dintr-o probă obţinută de la un subiect având un cancer şi anterior administrat una sau mai multe doze dintr-un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; (b) administrarea unui al doilea inhibitor RET sau unui al doilea compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia ca monoterapie sau în conjuncţie cu un alt agent anticancer la un subiect având o celulă canceroasă care are una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET; sau (c) administrarea de doze suplimentare din compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă

farmaceutic sau un solvat al acestuia, administrat anterior la un subiect având o celulă canceroasă care nu are o mutaţie rezistentă la inhibitor RET. În unele realizări, acolo unde subiectului i s-au administrat doze suplimentare din compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia din etapa (a), subiectului i se poate administra de asemenea un alt agent anticancer. În unele realizări, una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET conferă rezistenţă crescută la tratamentul unei celule sau tumori canceroase cu un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia. În unele realizări, agentul anticancer suplimentar este orice agent anticancer cunoscut in domeniu. De exemplu, agentul anticancer suplimentar este un alt inhibitor al RET (de exemplu, un al doilea inhibitor al RET). In unele realizări, agentul anticancer suplimentar este o imunoterapie. În unele realizări, un alt inhibitor al RET poate fi compusul cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia administrat in etapa (a).

În unele realizări din oricare dintre utilizările descrise în acest document, o mutaţie rezistenţă la inhibitor RET care conferă rezistenţă crescută pentru o celulă canceroasă sau tumoare la tratamentul cu un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, poate fi oricare dintre mutaţiile cu rezistenţă la inhibitor RET enumerate în Tabelul 3 sau 4.

Metodele de determinare a nivelului rezistenţei unei celule canceroase sau unei tumori la un inhibitor al RET (de exemplu, oricare din inhibitorii RET descrişi în acest document sau cunoscuţi în domeniu) pot fi metode cunoscute în domeniu. De exemplu, nivelul rezistenţei unei celule canceroase la un inhibitor RET poate fi evaluată prin determinarea IC_{50} a unui inhibitor RET (de exemplu, oricare din inhibitorii RET descrişi în acest document sau cunoscuţi în domeniu) asupra viabilităţii unei celule canceroase. În alte exemple, nivelul rezistenţei unei celule canceroasă la un inhibitor al RET poate fi evaluată prin determinarea vitezei creşterii celulei canceroase în prezenţa unui inhibitor RET (de exemplu, oricare dintre inhibitorii RET descrişi în acest document). In alte exemple, nivelul rezistenţei unei tumori la un inhibitor al RET poate fi evaluat prin determinarea masei sau dimensiunii uneia sau mai multor tumori la un subiect in timpul tratamentului cu un inhibitor RET (de exemplu, oricare dintre inhibitorii RET descrişi în acest document). În alte exemple, nivelul rezistenţei unei celule canceroasă sau unei tumori la un inhibitor al RET poate fi evaluată indirect prin determinarea activităţii unei kinaze RET inclusiv a uneia sau mai multora dintre mutaţiile de rezistenţă la inhibitor al RET (adică, aceeaşi kinază RET exprimată într-o celulă canceroasă sau o tumoare la un subiect). Nivelul rezistenţei unei celule sau tumori canceroase avand una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET pentru un inhibitor RET este faţă de nivelul rezistenţei unei celule sau tumori canceroasă care nu are o mutaţie de rezistenţă la inhibitor RET (de exemplu, o celulă sau tumoare canceroasă care nu are aceleaşi mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET, o celulă sau tumoare canceroasă care nu are nici un fel de mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET, sau o celulă sau tumoare canceroasă care exprimă o proteină RET de tip sălbatic). De exemplu, nivelul rezistenţei determinate a unei celule sau tumori canceroase avand una sau mai multe mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET poate fi mai mare de aproximativ 1%, mai mare de aproximativ 2%, mai mare de aproximativ 3% ,mai mare de aproximativ 4%, mai mare de aproximativ 5%, mai mare de aproximativ 6%, mai mare decat aproximativ 7%, mai mare decat aproximativ 8%, mai mare decat aproximativ 9%, mai mare decat aproximativ 10%, mai mare decat aproximativ 11%, mai mare de aproximativ 12%, mai mare de aproximativ 13%, mai mare de aproximativ 14%, mai mare de aproximativ 15%, mai mare de aproximativ 20%, mai mare de aproximativ 25%, mai mare de aproximativ 30%, mai mare de aproximativ 35%, mai mare de aproximativ 40%, mai mare de aproximativ 45%, mai mare de aproximativ 50%, mai mare de aproximativ 60%, mai mare de aproximativ 70%, mai mare de aproximativ 80%, mai mare de aproximativ 90%, mai mare de aproximativ 100%, mai mare de aproximativ 110%, mai mare de aproximativ 120%, mai mare de aproximativ 130%, mai mare de aproximativ 140%, mai mare de aproximativ 150%, mai mare de aproximativ 160%, mai mare de aproximativ 170%, mai mare de aproximativ 180%, mai mare de aproximativ 190%, mai mare de aproximativ 200%, mai mare de aproximativ 210%, mai mare decat aproximativ 220%, mai mare decat aproximativ 230%, mai mare decat aproximativ 240%, mai mare decat aproximativ 250%, mai mare de aproximativ 260%, mai mare de aproximativ 270%, mai mare de aproximativ 280%, mai mare de aproximativ 290%, sau mai mare de aproximativ 300% din nivelul rezistenţei într-o celulă sau tumoare canceroasă care nu are o mutaţie rezistenţă la inhibitor RET (de exemplu, o celulă sau tumoare canceroasă care nu are aceleaşi mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET, o celulă sau tumoare canceroasă care nu are nici un fel de mutaţii de rezistenţă la inhibitor RET, sau o celulă sau tumoare canceroasă care exprimă o proteină RET de tip sălbatic).

Termenul „combinaţie farmaceutică“, aşa 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 şi include atât combinaţii fixe cât şi non-fixe din ingredientele active. Termenul „ combinaţie

fix " înseamnă că un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia şi cel puţin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, un agent eficient in tratarea sindromului de colon iritabil), sunt ambii administraţi la un pacient simultan în forma unei singure compoziţii sau doze. Termenul „combinaţie non-fixă " înseamnă că un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia şi cel puţin un agent terapeutic suplimentar (de exemplu, un agent eficient in tratarea sindromului de colon iritabil) sunt formulaţi sub formă de compoziţii sau doze separate, astfel încât ei pot fi administraţi la un pacient care are nevoie de aceasta simultan, concomitent sau secvenţial la cu intervale de timp variabile, in care o astfel de administrare furnizează niveluri eficiente ale celor doi sau mai mulţi compuşi în corpul pacientului. Intr-o realizare, compusul cu Formula I şi agentul terapeutic suplimentar sunt formulaţi ca forme de dozare separate unitce, în care formele de doze separate sunt adecvate pentru administrare fie secvenţiale fie simultană. Acestea se aplică de asemenea la terapii cocktail, de exemplu administrarea a trei sau mai multe ingrediente active.

În unele realizări, un compus furnizat în acest document poate fi utilizat ca un agent pentru îngrijirea de suport a unui pacient care urmează un tratament pentru cancer. De exemplu, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, pot fi utili pentru a reduce complicaţiile diaree sau constipaţie şi/sau durere abdominală asociate cu tratamentul cu una sau mai multe terapii impotriva cancerului. Vezi, de exemplu, Publicaţia S.U.A. nr. 2015/0099762 şi Hoffman, J.M. et al. Gastroenterology (2012) 142:844-854. Corespunzător, un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau o compoziţie a acestuia, furnizate în acest document pot fi administrate la un pacient pentru a aborda una sau mai multe complicaţii asociate cu tratamentul cancerului (de exemplu, complicaţii gastro-intestinale, diaree, constipaţie sau dureri abdominale).

În unele realizări, o cantitate eficientă terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, poate fi administrată la un pacient care este supus la tratament al cancerului (de exemplu, un pacient care se confruntă cu o reacţie adversă legată de imunitate sau cu o complicaţie gastrointestinală incluzând diaree, constipaţie şi durere abdominală asociate cu tratamentul cancerului). De exemplu, un compus furnizat în acest document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi utilizat în tratamentul colitei sau IBS asociat cu administrarea unui inhibitor al punctului de control; vezi, de exemplu, Postow, M.A. et al. Journal of Clinic Oncology (2015) 33: 1974-1982. În unele astfel de realizări, un compus furnizat în acest document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi formulat pentru a prezenta biodisponibilitate scăzută şi/sau pentru livrare ţintită în tractul gastrointestinal. Vezi, de exemplu, Brevetul SUA nr. 6531152.

Exprimarea „cantitate eficientă" înseamnă o cantitate de compus care, când se administrează la un pacient care are nevoie de astfel de tratament, este suficientă pentru (i) tratarea unei boli sau tulburări asociate kinazei RET, (ii) atenuarea, ameliorarea, sau eliminarea unuia sau mai multor simptome ale stării de boală, sau tulburării particulare, sau (iii) întârzierea debutului unuia sau mai multe simptome ale bolii, stării, sau tulburării particulare descrise în acest document. Cantitatea dintr-un compus cu Formula I care va corespunde unei astfel de cantităţi va varia in funcţie de de compusul particular, starea de boală şi severitatea ei, identitatea (de exemplu, greutatea) pacientului care are nevoie de tratament, dar poate fi totuşi determinată de rutină de către o persoană calificată în domeniu.

Cand sunt utilizaţi ca farmaceutice, compuşii cu Formula I pot fi administraţi în formă de compoziţii farmaceutice. Aceste compoziţii pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, şi pot fi administraţi printr-o varietate de căi, în funcţie de faptul că tratamentul dorit este local sau sistemic şi de zona care este tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând livrarea transdermică, epidermică, oftalmică şi pe membranele mucoasei incluzând intranazal, vaginal şi rectal), pulmonar (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, inclusiv prin nebulizator; intratraheal sau intranazal), oral sau parenteral. Administrarea orală poate include o formă de dozare formulată pentru administrare o dată pe zi sau de două ori pe zi (BID). Administrarea parenterală include injecţie intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intraperitoneală sau intramusculară sau perfuzie; sau administrare intracranială, de exemplu, intratecal sau intraventricular,. Administrarea parenterală poate fi în forma unei doze bolus singure, sau poate fi, de exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compoziţiile şi formulările farmaceutice pentru administrare topică pot include plasturi transdermici, unguente, loţiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, spray-uri, lichide şi pulberi. Purtătorii farmaceutici convenţionali, bazele apoase, pulbere sau uleioase şi agenţii de îngroşare pot fi necesari sau dezirabili.

De asemenea în acest document sunt furnizate compoziţii farmaceutice care conţin, ca ingredient activ, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, în combinaţie cu unul sau mai mulţi purtători acceptabili farmaceutic (excipienţi). În

unele realizări, compoziţia este adecvată pentru administrare topică. În obţinerea compoziţiilor furnizate in acest document, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat de un excipient sau inclus intr-un astfel de purtător în forma de, de exemplu, o capsulă, pliculeţ, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul serveşte ca diluant, el poate fi un material solid, semi-solid, sau lichid, care acţionează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compoziţiile pot fi în formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculeţe, caşete, elixire, suspensii, emulsii, soluţii, siropuri, aerosoli (într-un mediu solid sau lichid), unguente conţinând, de exemplu, până la 10% din masă compus activ, capsule de gelatină moi şi tari, supozitoare, soluţii sterile injectabile, şi pulberi ambalate sterile. Într-o realizare, compoziţia este formulată pentru administrare orală. Intr-o realizare, compoziţia este formulată ca tabletă sau capsule.

Compoziţiile cuprinzând un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia poate fi formulat intr-o formă de dozare unică, fiecare doză conţinând 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 doză unică“ se referă la unităţi discrete fizic adecvate ca doze unice pentru subiecţi umani şi alţi pacienţi, fiecare unitate conţinând o cantitate predeterminată de material activ (adică, un compus pentru Formula I aşa cum s-a prevăzut în acest document) calculat pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

In unele realizări, compoziţiile furnizate în acest document conţin de la aproximativ 5 mg până la aproximativ 50 mg de ingredientul activ. O persoană având calificare obişnuită în domeniu va aprecia că acestea înglobează compuşi sau compoziţii care conţin 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 ingredientul activ.

În unele realizări, compoziţiile furnizate în acest document conţin de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 500 mg de ingredientul activ. O persoană având calificare obişnuită în domeniu va aprecia că acestea înglobează compuşi sau compoziţii conţinând 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 ingredientul activ.

În unele realizări, compoziţiile furnizate în acest document conţin de la aproximativ 500 mg până la aproximativ 1000 mg de ingredientul activ. O persoană având calificare obişnuită în domeniu va aprecia că acestea înglobează compuşi sau compoziţii conţinând 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 1000 mg de ingredientul activ.

Compusul activ poate fi eficient intr-un interval de dozare larg şi este administrat în general intr-o cantitate eficientă din punct de vedere farmaceutic.

Se va înţelege, totuşi că, cantitatea de compus administrat de fapt va fi determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanţele relevante, incluzând afecţiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul administrat de fapt, vârsta, greutatea, şi răspunsul pacientului individual şi severitatea simptomelor pacientului.

In unele realizări, compuşii furnizaţi în acest document pot fi administraţi într-o cantitate care variază de la aproximativ 1 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg. În unele realizări, compusul furnizat in acest document poate fi administrat intr-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. In unele realizări, o astfel de administrare poate fi administrare odată pe zi sau de două ori pe zi (BID).

In acest document sunt furnizate truse farmaceutice utile, de exemplu, in tratamentul bolilor sau tulburărilor asociate cu RET, cum ar fi cancer, care include unul sau mai multe recipiente conţinând o compoziţie farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic dintr-un compus. Astfel de truse pot include în plus, dacă se doreşte, una sau mai multe din diferite componente farmaceutice convenţionale ale truselor, cum ar fi, de exemplu, recipiente cu unul sau mai mulţi purtători acceptabili farmaceutic, recipiente suplimentare, etc., după cum va fi cu uşurinţă evident pentru cei calificaţi în domeniu. Instrucţiunile, fie ca inserţii fie ca etichete, care arată cantităţile de componente care trebuie administrate, ghiduri pentru administrare şi/sau ghiduri pentru amestecarea componentelor, pot fi, de asemenea, incluse in kit.

o persoană calificată în domeniu va recunoaşte că, atât studiile *in vivo* cât şi *in vitro* folosind modele de celule şi/sau animale adecvate, cunoscute şi în general acceptate, prezic capacitatea unui compus de testare de a trata sau preveni o tulburare data.

O persoană de specialitate în domeniu va recunoaşte în plus că studiile clinice umane, inclusiv studii prima dată la om, testele de doză şi eficacitate, la pacienţii sănătoşi şi/sau la cei care suferă de o tulburare dată, pot fi finalizate în conformitate cu metodele bine cunoscute în domeniul clinic şi medical.

Exemple

Următoarele exemple ilustrează invenţia.

Exemple biologice

Exemplu A

Testul enzimei RET

Compuşii cu Formula I au fost analizaţi pentru capacitatea lor pentru a inhiba kinaza RET de tip sălbatic şi mutaţia V804M, utilizând tehnologia de testare HTRF® KinEASE™-TK de la CisBio. Pe scurt, domeniul citoplasmic al RET umane, recombinant marcat GST la N-terminal (aa 658-capăt) de la Eurofins (RET 0,25 nM; Nr. Catalog 14-570M) sau domeniul citoplasmic RET al mutaţiei V804M umane, recombinant marcat GST la N-terminal (aa 658-capăt) de la Millipore (enzimă 0,25 nM; Catalog nr. 14-760) a fost incubat cu substrat biotină TK 250 nM (CisBio, parte din Catalogul nr. 62TK0PEC) şi ATP 1 mM împreună cu compusul de testat într-un tampon constand din HEPES 25 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, Triton X-100 0,01%, şi DMSO 2% într-un volum de 8 µL. Compuşii au fost preparaţi de obicei într-o diluţie serială de trei ori în DMSO şi adăugaţi la testare pentru a da concentraţia finală adecvată. După o incubare 30 minute la 22 °C, reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 8 µL de soluţie de stingere conţinând Sa-XL665 31,25 nM şi tampon de detecţie IX TK-ab-Cryptate in HTRF (toate de la CisBio, parte a Cat. nr. 62TK0PEC). După o incubare 1 oră la 22°C, amploarea reacţiei a fost determinată utilizând un cititor de placă multimod PerkinElmer EnVision prin detectarea lungimii de undă duble HTRF, şi procentele controlului (POC) au fost calculate utilizand un factor de emisie vitezometric. POC 100 a fost determinat fără compuşi testaţi şi POC 0 a fost determinat utilizând reacţii pre-stinse ale controlului. Valorile POC au fost fitate pe o curbă logistică cu 4 parametri, şi IC_{50} este definită ca fiind concentraţia de inhibitor la care POC este egală cu 50 pentru curba fitată. Valorile IC_{50} pentru compuşii testaţi în acest test sunt furnizate în Tabelul 5.

Exemplu B

Testul RET celulară

Potenţa celulară a unui compus care inhibă kinaza RET a fost determinată în celule 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 placate la 50K celule/godeu în 9 plăci cu 6 godeuri acoperite cu poli-D-lizină în ziua înainte de testare. Celulele au fost incubate timp de 1 oră cu compus de testat in DMEM (Mediu Eagle Modificat de Dulbecco) la o concentraţie finală a DMSO de 0,5%. Compuşii au fost preparaţi de obicei într-o diluţie serială de trei ori în DMSO şi adăugaţi la test pentru a da concentraţia finală adecvată. După 1 oră mediul a fost îndepărtat, celulele au fost fixate cu formaldehidă 3,8% timp de 20 min, spălate cu PBS, şi permeabilizate timp de 10 min cu metanol 100%. Plăcile au fost apoi spălate cu PBS-Tween-20 0,05%, şi blocate cu soluţie de blocare LI-COR (LI-COR #catalog 927-40000) timp de 1 oră. Plăcile au fost spălate cu PBS-Tween 20 0,05%, apoi incubate timp de 2 ore cu anticorp anti-fosfo-RET(Tyr1062) (Santa Cruz #catalog sc-20252-R) şi anticorp anti-GAPDH (Millipore #catalog MAB374). Plăcile au fost spălate cu PBS-Tween 20 0,05%, şi incubate cu anticorpi secundari anti-iepure 680 (Molecular Probes nr. catalog A21109) şi anti-şoarece 800 (LI-COR nr. catalog 926-32210) timp de 1 oră. Toţi anticorpii au fost diluaţi în LI-COR Block conţinând Tween 0,05%. Plăcile au fost spălate cu PBS- Tween 20 0,05%, la fiecare godeu s-a adăugat 100 µL PBS, şi plăcile au fost citite pe un cititor de placă fluorescentă LI-COR Aerius. Semnalul fosfo-RET a fost normalizat la semnalul GAPDH. POC 100 (procente de control) a fost determinat fără a utiliza compuşii testaţi şi POC 0 a fost determinat utilizând un inhibitor de control 1 µM. Valorile POC au fost fitate la o curbă

logistică de 4 parametru. Valoarea IC_{50} este punctul unde curba traversează POC 50. Valorile IC_{50} pentru compuşii testaţi în acest test sunt furnizate în Tabelul 5.

Exemplu C

Testarea mutaţiei G810R a RET

Potenţa unui compus care inhibă mutaţia G810R a kinazei RET a fost determinată utilizand tehnologia de testare HTRF Kinease-TK de la CisBio. Testele au conţinut mutaţia G810R a RET produsă la Matrice Biofarma, Inc. (enzimă 1 nM - pl982 Lot. nr. 160713. Kinaza a fost incubată cu substrat de biotină TK 250 nM (CisBio, parte din Catalog # 62TK0PEC) şi ATP 1 mM împreună cu compus de testat într-un tampon constand din HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, Triton X-100 0,01%, şi DMSO 2% intr-un volum de 8 µL. Compuşii au fost preparaţi de obicei ca diluţie serială de trei ori în DMSO şi adăugaţi la test pentru a da concentraţia finală adecvată. După o incubare 60 min la 22 °C, reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 8 µL de soluţie de stingere conţinând Sa-XL665 31,25 nM şi 1x TK-Ab-Cryptate în tampon de detecţie HTRF (toate de la CisBio, parte din cat # 62TK0PEC). După o incubare 1 h la 22 °C, amploarea reacţiei a fost determinată utilizând un cititor de placă multimod PerkinElmer EnVision şi prin detectarea lungimii de undă duble HTRF, şi procentele controlului (POC) au fost calculate utilizând un factor de emisie vitezometric. POC o sută a fost determinat fără compuşi testaţi şi POC 0 a fost determinat utilizând reacţii ale controlului pre-stinse. Valoarea IC_{50} este punctul in care curba traversează POC 50.

Tabelul 5. IC_{50} a compuşilor testaţi în testul din Exemplele A, B şi C

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
1	24,0	145,2	1074,2	N/A
2	32,1	176,2	70,3	202,3
3	16,1	90,2	37,8	N/A
4	92,1	10000,0	437,2	N/A
5	15,4	66,9	30,8	N/A
6	16,8	61,8	22,4	N/A
7	25,2	141,4	23,3	N/A
8	66,2	315,7	95,2	N/A
9	14,9	95,8	32,6	N/A
10	110,1	492,8	N/A	N/A
11	42,5	143,1	89,7	N/A
12	9,5	46,6	24,0	N/A
13	19,2	95,6	38,6	N/A
14	165,4	1135,1	N/A	N/A
15	264,0	1839,1	N/A	N/A
16	14,1	45,0	133,9	N/A
17	18,1	62,8	11,8	N/A
18	11,7	116,4	37,4	N/A
19	11,4	40,0	40,6	N/A
20	30,9	127,7	39,4	N/A
21	20,2	94,2	14,5	255,1
22	50,3	239,1	100,2	N/A
23	39,9	463,1	111,5	N/A
24	31,0	241,5	99,7	611,3
25	258,8	1693,0	N/A	N/A
26	4048,1	5174,2	N/A	N/A
27	3545,8	10000,0	N/A	N/A
28	1314,8	10000,0	N/A	N/A
29	345,1	2124,0	N/A	N/A
30	433,8	4733,4	N/A	N/A
31	13,5	88,2	26,5	N/A
32	69,6	409,7	85,6	N/A
33	9,9	88,1	21,1	N/A
34	19,7	138,2	19,9	N/A
35	209,8	1263,8	N/A	N/A

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
36	62,4	534,0	120,0	N/A
37	80,4	963,4	160,5	N/A
38	353,4	3915,7	N/A	N/A
39	15,1	97,2	23,5	N/A
40	63,2	802,4	193,7	N/A
41	25,2	208,7	54,1	N/A
42	33,0	188,5	107,8	N/A
43	25,9	59,1	1991,1	N/A
44	54,5	396,5	175,0	N/A
45	138,2	901,3	N/A	N/A
46	60,8	735,8	88,6	N/A
47	29,5	239,7	50,5	N/A
48	22,1	44,3	5,4	182,4
49	12,5	101,3	24,1	N/A
50	12,6	60,7	18,9	N/A
51	14,0	62,0	46,6	N/A
52	15,4	80,6	59,8	N/A
53	15,6	181,0	54,8	N/A
54	16,6	84,4	40,8	N/A
55	17,2	89,1	202,1	N/A
56	20,3	222,0	99,6	N/A
57	22,3	131,0	92,1	N/A
58	23,2	225,2	68,0	N/A
59	24,3	147,6	95,0	N/A
60	32,4	220,9	125,1	N/A
61	34,6	254,8	129,3	N/A
62	38,1	253,9	133,7	N/A
63	18,5	67,1	12,9	550,1
64	73,1	644,9	241,3	N/A
65	208,7	1451,6	N/A	N/A
66	54,6	250,1	157,2	N/A
67	6588,9	10000,0	N/A	N/A
68	166,2	1329,1	N/A	N/A
69	222,7	678,9	N/A	N/A
70	469,9	3978,2	N/A	N/A
71	56,4	341,5	165,7	N/A
72	36,3	271,3	89,0	N/A
73	107,8	601,8	N/A	N/A
74	76,3	492,4	287,0	N/A
75	128,2	768,6	N/A	N/A
76	133,0	656,6	N/A	N/A
77	277,0	1133,2	N/A	N/A
78	180,1	920,8	N/A	N/A
79	241,6	968,2	N/A	N/A
80	1212,3	5647,2	N/A	N/A
81	728,9	4512,1	N/A	N/A
82	2656,5	8939,1	N/A	N/A
83	72,7	410,3	382,8	N/A
84	124,1	748,4	N/A	N/A
85	209,6	1003,6	N/A	N/A
86	120,8	696,6	N/A	N/A
87	215,6	1075,5	N/A	N/A
88	34,3	151,2	30,0	N/A
89	261,7	1190,6	N/A	N/A

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
90	454,6	1712,2	N/A	N/A
91	163,3	764,6	N/A	N/A
92	32,2	152,5	35,9	N/A
93	157,5	771,8	N/A	N/A
94	88,1	702,5	370,6	N/A
95	136,6	952,6	N/A	N/A
96	62,8	593,9	271,5	N/A
97	39,1	255,9	90,1	487,0
98	21,4	152,1	269,8	N/A
99	20,0	125,2	20,7	N/A
100	14,1	91,3	43,4	N/A
101	60,4	465,3	346,3	N/A
102	69,0	535,9	149,7	N/A
103	95,2	786,8	224,0	N/A
104	476,6	3574,3	N/A	N/A
105	45,4	237,2	138,3	N/A
106	33,3	360,8	58,5	N/A
107	47,2	457,7	67,4	N/A
108	54,6	543,1	102,95	N/A
108	25,2	N/A	91,7	N/A
110	8,1	18,5	4,5	90,0
111	16,4	74,9	10,5	N/A
112	25,7	162,9	40,4	N/A
113	614,9	4754,7	N/A	N/A
114	109,9	843,6	N/A	N/A
115	15,0	70,5	16,6	54,3
116	103,8	1255,1	221,8	N/A
117	51,6	322,0	135,9	N/A
118	19,2	103,8	32,8	N/A
119	32,1	147,9	48,3	N/A
120	37,3	275,1	72,3	N/A
121	34,3	181,8	20,3	N/A
122	80,4	790,4	213,8	N/A
123	36,8	276,9	50,0	N/A
124	152,6	1075,5	294,6	N/A
125	27,5	310,4	69,2	N/A
126	91,5	708,9	181,3	N/A
127	41,9	228,5	201,5	N/A
128	10,2	24,0	2,5	575,7
129	21,6	179,2	24,1	N/A
130	30,9	183,7	20,1	N/A
131	41,5	422,5	113,5	N/A
132	256,3	1332,2	593,3	N/A
133	124,4	914,8	N/A	N/A
134	33,1	398,3	109,7	N/A
135	77,0	756,1	173,9	N/A
136	13,1	26,1	3,9	386,6
137	43,7	252,0	27,1	N/A
138	41,9	360,9	87,7	N/A
139	237,5	1733,1	N/A	N/A
140	23,5	219,7	96,2	N/A
141	85,5	651,3	159,0	N/A
142	51,0	319,0	59,1	N/A
143	36,3	276,0	46,5	N/A

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
144	39,3	220,6	37,4	N/A
145	55,1	560,5	115,5	N/A
146	113,7	712,2	N/A	N/A
147	84,2	867,7	256,2	N/A
148	144,5	1206,0	N/A	N/A
149	49,4	328,1	100,8	N/A
150	432,5	5390,5	N/A	N/A
151	490,4	5556,6	N/A	N/A
152	122,8	1986,9	N/A	N/A
153	36,7	283,5	69,7	N/A
154	26,2	180,3	26,8	N/A
155	28,0	146,1	45,0	N/A
156	31,9	157,6	20,5	N/A
157	35,0	346,0	72,3	N/A
158	100,6	703,4	130,9	N/A
159	270,8	1356,1	N/A	N/A
160	34,8	397,3	86,6	N/A
161	86,3	634,0	119,6	N/A
162	67,0	562,6	246,7	N/A
163	14,0	24,1	4,2	530,7
164	18,6	154,0	22,1	N/A
165	25,3	123,1	21,6	N/A
166	29,3	84,2	22,6	N/A
167	35,3	320,9	89,5	N/A
168	50,4	212,9	50,8	N/A
169	63,0	299,4	109,3	N/A
170	68,6	426,2	146,2	N/A
171	144,4	912,1	N/A	N/A
172	268,6	1788,4	N/A	N/A
173	46,9	244,2	44,8	N/A
174	13,3	52,2	6,8	847,2
175	19,9	37,9	2,9	N/A
176	24,5	74,5	10,1	N/A
177	134,4	839,7	N/A	N/A
178	28,4	79,8	12,2	N/A
179	32,1	110,8	25,4	N/A
180	23,2	63,2	15,7	N/A
181	91,0	674,8	165,4	N/A
182	634,3	3688,8	N/A	N/A
183	15,1	34,1	6,4	472,6
184	21,6	82,5	17,0	3097,4
185	27,0	185,2	36,6	N/A
186	20,2	149,0	36,9	N/A
187	56,2	499,6	254,5	N/A
188	69,2	692,5	160,5	N/A
189	82,7	789,6	211,3	N/A
190	443,6	5301,9	N/A	N/A
191	37,3	207,3	111,6	N/A
192	12,3	282,3	44,7	N/A
193	38,3	372,5	38,6	N/A
194	57,8	610,2	106,8	N/A
195	30,5	178,1	73,6	N/A
196	78,1	567,2	238,3	N/A
197	149,4	1533,8	N/A	N/A

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
198	59,1	356,1	193,0	N/A
199	50,3	449,9	91,5	N/A
200	461,7	5324,1	N/A	N/A
201	59,0	273,6	90,0	N/A
202	278,2	2284,8	N/A	N/A
203	253,6	3034,5	N/A	N/A
204	103,7	581,8	131,7	N/A
205	18,2	89,0	11,7	N/A
206	61,3	519,1	78,0	N/A
207	27,4	123,0	18,8	N/A
208	33,3	234,5	40,4	N/A
209	41,3	288,1	39,7	N/A
210	34,5	196,7	57,2	786,7
211	113,5	901,6	N/A	N/A
212	222,7	2022,5	N/A	N/A
213	25,2	253,7	78,3	N/A
214	54,4	338,0	148,8	N/A
215	108,5	753,1	N/A	N/A
216	29,1	211,8	73,3	N/A
217	27,0	189,9	68,4	N/A
218	85,6	499,9	194,1	N/A
219	77,8	423,7	92,3	N/A
220	101,8	661,0	181,7	N/A
221	54,9	293,0	55,0	N/A
222	40,8	273,9	40,9	N/A
223	57,1	438,6	62,1	N/A
224	125,7	1033,3	N/A	N/A
225	56,7	447,9	101,7	N/A
226	36,3	382,8	95,6	N/A
227	49,8	379,7	76,3	N/A
228	45,3	388,9	76,4	N/A
229	100,0	946,3	124,3	N/A
230	908,8	9120,4	N/A	N/A
231	398,9	2999,9	N/A	N/A
232	41,9	223,7	60,0	N/A
233	194,3	1040,2	N/A	N/A
234	533,5	4156,4	N/A	N/A
235	306,4	3651,1	N/A	N/A
236	348,3	3801,2	N/A	N/A
237	37,7	213,2	28,7	N/A
238	42,4	347,8	87,5	N/A
239	48,9	498,9	125,6	N/A
240	62,4	566,0	137,0	N/A
241	69,6	560,0	142,1	N/A
242	30,5	161,4	21,3	N/A
243	46,3	150,4	70,2	N/A
244	107,4	476,9	N/A	N/A
245	543,5	10000,0	N/A	N/A
246	413,8	7839,8	N/A	N/A
247	49,6	324,3	33,8	N/A
248	21,8	42,0	7,3	N/A
249	10,6	37,3	8,1	N/A
250	19,8	62,6	10,5	N/A
251	35,0	222,7	22,1	1828,5

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
252	29,9	59,0	10,9	3738,7
253	51,3	1141,8	85,5	N/A
254	14,8	85,7	36,8	104,5
255	14,4	128,3	22,2	80,1
256	39,3	512,3	445,1	N/A
257	483,3	6165,2	N/A	N/A
258	660,5	1914,1	N/A	N/A
259	74,9	930,5	251,5	N/A
260	240,5	3455,9	N/A	N/A
261	30,7	61,4	10,7	58,7
262	92,8	549,5	58,9	872,3
263	93,2	1133,3	173,0	N/A
264	117,2	1326,1	N/A	938,2
265	156,5	1451,0	N/A	N/A
266	643,9	3333,3	N/A	N/A
267	121,7	1293,1	N/A	N/A
268	2835,2	8899,5	N/A	N/A
269	3789,0	10000,0	N/A	N/A
270	271,5	2977,8	1667,0	N/A
271	514,0	4965,8	N/A	N/A
272	69,8	982,3	673,4	N/A
273	109,4	1109,1	N/A	N/A
274	223,4	1756,1	N/A	N/A
275	965,2	9236,5	N/A	N/A
276	63,2	274,7	64,3	N/A
277	9,7	80,8	76,6	N/A
278	35,6	237,8	47,3	N/A
279	64,9	704,7	136,8	N/A
280	10,2	90,4	9,0	N/A
281	9,4	19,3	5,4	N/A
282	20,0	49,1	8,1	N/A
283	31,9	107,5	8,1	N/A
284	13,8	55,5	13,3	N/A
285	13,1	84,9	24,1	N/A
286	28,9	150,9	27,7	N/A
287	17,9	121,9	30,1	N/A
288	26,5	215,5	47,3	N/A
289	36,8	209,1	54,8	N/A
290	52,2	393,1	84,6	N/A
291	43,4	547,9	86,2	N/A
292	43,8	177,8	99,8	N/A
293	47,7	487,0	129,3	N/A
294	59,3	430,5	134,2	N/A
295	53,4	181,3	195,8	N/A
296	83,7	448,4	300,8	N/A
297	102,3	1091,2	787,6	N/A
298	33,9	234,8	31,4	N/A
299	33,5	302,0	29,5	N/A
300	31,0	257,6	50,2	N/A
301	24,0	181,0	113,1	N/A
302	65,1	504,4	158,5	N/A
303	75,0	605,4	264,1	N/A
304	100,2	652,5	383,3	N/A
305	108,1	680,5	N/A	N/A

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
306	125,4	881,5	N/A	N/A
307	229,0	1552,5	N/A	N/A
308	255,8	2199,0	N/A	N/A
309	140,5	1056,1	N/A	N/A
310	319,2	3631,3	N/A	N/A
311	117,4	215,0	N/A	N/A
312	20,8	287,9	26,1	N/A
313	13,7	132,1	9,2	N/A
314	28,9	308,4	36,1	N/A
315	9,6	23,2	4,9	N/A
316	31,9	221,4	38,2	N/A
317	20,7	196,6	44,3	N/A
318	69,5	345,6	142,7	N/A
319	53,5	674,9	166,2	N/A
320	88,8	701,8	1667,0	N/A
321	94,7	757,0	1667,0	N/A
322	223,4	1490,6	N/A	N/A
323	9,9	21,6	4,0	N/A
324	11,4	15,5	10,9	N/A
325	24,2	103,6	27,8	N/A
326	41,1	368,2	78,8	N/A
327	94,7	517,6	314,1	N/A
328	82,4	586,8	444,5	N/A
329	106,7	337,0	N/A	N/A
330	45,4	372,1	93,2	N/A
331	9,4	30,8	10,3	N/A
332	14,6	75,5	24,4	N/A
333	29,4	218,1	33,2	N/A
334	38,5	251,0	46,0	N/A
335	39,4	218,5	47,1	N/A
336	45,3	334,8	164,0	N/A
337	12,6	30,0	4,6	N/A
338	33,6	568,2	70,4	N/A
339	51,7	756,7	236,9	N/A
340	65,1	582,7	769,3	N/A
341	79,2	397,2	1667,0	N/A
342	63,8	309,7	1667,0	N/A
343	55,3	329,9	970,1	N/A
344	65,6	552,2	175,1	N/A
345	26,8	140,5	37,5	N/A
346	35,2	172,7	45,9	N/A
347	77,9	832,3	161,1	N/A
348	183,9	1196,6	N/A	N/A
349	55,7	348,7	260,8	N/A
350	77,2	225,7	96,1	N/A
351	313,9	2730,6	N/A	N/A
352	2379,9	10000,0	N/A	N/A
353	89,3	570,5	128,6	N/A
354	3347,1	10000,0	N/A	N/A
355	405,4	5472,6	N/A	N/A
356	242,1	2291,9	N/A	N/A
357	154,1	2082,0	N/A	N/A
358	50,3	710,0	150,6	N/A
359	60,7	1477,2	100,2	N/A

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
360	190,6	2393,4	N/A	N/A
361	62,5	288,0	102,7	N/A
362	170,0	732,6	N/A	N/A
363	31,7	88,9	24,8	N/A
364	257,3	1895,7	N/A	N/A
365	47,8	187,1	61,0	N/A
366	22,3	47,5	19,3	N/A
367	109,1	1098,7	N/A	N/A
368	19,8	47,2	30,3	N/A
369	16,2	36,9	12,1	N/A
370	19,4	56,5	13,5	N/A
371	28,9	147,3	35,7	N/A
372	33,9	78,7	35,7	N/A
373	277,5	2974,6	N/A	N/A
374	581,6	6256,9	N/A	N/A
375	113,1	1561,6	N/A	N/A
376	164,8	2788,1	N/A	N/A
377	69,9	977,2	149,0	N/A
378	110,3	1374,6	N/A	N/A
379	474,9	4809,7	N/A	N/A
380	127,5	1994,2	N/A	N/A
381	147,5	1714,8	N/A	N/A
382	31,2	134,0	28,9	N/A
383	32,8	257,8	55,3	N/A
384	77,4	598,8	381,7	N/A
385	59,5	401,8	112,0	N/A
386	193,8	2911,9	N/A	N/A
387	355,0	4202,6	N/A	N/A
388	72,6	551,6	223,5	N/A
389	44,3	236,7	50,2	N/A
390	69,2	621,2	231,1	N/A
391	459,9	5367,8	N/A	N/A
392	170,9	3419,8	N/A	N/A
393	706,7	7376,4	N/A	N/A
394	111,6	887,1	N/A	N/A
395	365,2	2494,9	N/A	N/A
396	110,9	1859,9	N/A	N/A
397	75,6	668,0	51,9	N/A
398	197,0	3411,4	N/A	N/A
399	86,8	1309,2	129,2	N/A
400	110,0	1427,0	N/A	N/A
401	94,9	1249,8	261,5	N/A
402	114,1	1349,6	N/A	N/A
403	50,3	738,7	105,0	N/A
404	293,8	6841,7	N/A	N/A
405	48,2	331,7	70,0	N/A
406	46,5	299,7	46,2	N/A
408	159,2	3136,0	N/A	N/A
409	502,1	5012,6	N/A	N/A
410	69,6	1038,4	1667,0	N/A
411	264,3	2912,5	1667,0	N/A
412	184,1	2524,7	N/A	N/A
413	388,6	3712,7	N/A	N/A
414	298,0	3136,0	990,0	N/A

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
415	61,6	767,8	146,5	N/A
416	14,1	48,3	9,3	N/A
417	109,3	974,6	N/A	N/A
418	340,4	3890,4	N/A	N/A
419	402,4	5308,7	N/A	N/A
420	280,2	4516,5	N/A	N/A
421	135,3	685,8	N/A	N/A
422	27,4	101,6	256,9	N/A
423	15,0	82,9	13,7	N/A
424	102,3	736,4	N/A	N/A
425	21,2	162,0	49,7	3238,7
426	24,5	157,0	23,5	1489,0
427	38,7	448,8	51,1	3764,4
428	24,1	135,4	33,4	1742,5
429	38,5	452,6	34,2	5466,1
430	45,1	333,2	25,1	4137,1
431	4,5	12,3	2,4	N/A
432	29,5	155,5	20,8	N/A
433	14,2	28,4	3,3	246,8
434	9,3	18,1	2,8	N/A
435	9,5	25,0	6,5	N/A
436	34,3	117,9	11,5	351,1
437	19,0	138,8	11,1	278,0
438	10,4	53,4	5,2	104,8
439	22,6	47,0	5,7	128,1
440	13,2	32,6	36,4	N/A
441	45,3	433,6	63,2	N/A
442	13,8	21,5	2,0	100,6
443	6,5	11,9	0,8	N/A
444	7,8	16,1	3,6	68,5
445	8,2	24,0	2,5	N/A
446	9,5	44,7	10,0	119,7
447	18,2	32,1	2,7	213,4
448	9,6	20,4	94,5	N/A
449	11,9	28,7	2,9	400,8
450	11,4	31,3	12,6	112,7
451	8,3	14,7	7,6	52,4
452	12,4	28,4	2,9	281,7
453	9,2	29,3	227,2	N/A
454	16,3	47,9	8,2	1938,2
455	23,2	53,3	5,5	904,7
456	14,7	30,0	6,7	N/A
457	22,4	35,4	2,8	521,9
458	59,0	210,4	29,7	4116,7
459	10,6	56,1	15,5	123,0
460	12,9	27,4	2,3	207,5
461	5,6	16,4	90,8	N/A
462	9,0	11,9	17,5	84,8
463	22,8	158,5	256,1	N/A
464	38,8	252,8	61,3	N/A
465	48,5	289,1	103,2	N/A
466	9,7	46,4	19,3	N/A
467	13,5	31,8	10,2	N/A
468	4,8	10,2	6,0	N/A

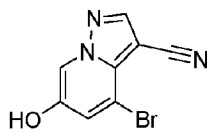
# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
469	12,0	27,3	17,6	N/A
470	5,5	10,4	4,0	41,0
471	18,3	29,5	10,6	175,3
472	14,5	77,0	30,1	N/A
473	17,4	58,4	8,2	642,2
474	33,7	88,3	22,1	N/A
475	20,0	50,0	3,4	252,5
476	20,0	55,1	21,3	N/A
477	35,4	95,0	28,9	N/A
478	18,3	39,9	3,2	208,3
479	12,6	51,4	10,4	242,0
480	7,4	29,3	8,3	N/A
481	28,4	65,4	18,8	N/A
482	9,1	22,9	25,9	N/A
483	19,4	28,3	6,8	159,2
484	38,2	75,2	14,4	814,4
485	289,6	4217,1	N/A	N/A
486	21,7	162,4	101,8	N/A
487	64,7	632,9	134,6	N/A
488	80,7	321,9	144,4	N/A
489	12,5	35,9	2,7	614,5
490	28,2	67,5	13,2	N/A
491	19,7	75,5	38,0	N/A
492	86,1	518,8	122,8	N/A
493	15,3	74,6	35,2	N/A
494	76,8	269,4	195,4	N/A
495	20,6	139,9	37,5	N/A
496	30,1	114,1	34,8	N/A
497	23,5	115,9	29,3	N/A
498	41,4	48,9	57,3	N/A
499	42,5	70,2	49,5	N/A
500	170,3	325,4	N/A	N/A
501	102,4	298,9	100,7	N/A
502	487,6	931,3	N/A	N/A
503	692,5	6084,2	N/A	N/A
504	25	140	88	>10000
505	256	4286	NA	2662
506	213	638	NA	3427
507	10	77	15	79
508	28	117	64	143
509	14	91	NA	147
510	18	111	NA	192
511	61	514	NA	841
512	38	224	NA	380
513	276	2250	NA	3009
514	572	2430	NA	2231
515	108	1122	NA	1990
516	93	885	NA	1117
517	295	1766	NA	2474
518	28	579	192	476
519	235	2386	NA	1487
520	730	5111	NA	6810
521	78	695	170	1329
522	81	695	NA	1290

# Ex	IC_{50} (nM) Enzimă RET (de tip sălbatic)	IC_{50} (nM) Enzimă RET (V804M)	IC_{50} (nM) Celulă KIF5B-RET pTYR1062	IC_{50} (nM) Enzimă RET (G810R)
523	51	483	96	473
524	314	2114	NA	2780
525	1415	3518	NA	3633
526	90	817	NA	997
527	292	4765	NA	2041
528	148	1541	NA	1392
529	66	584	73	839
530	70	698	94	941
531	58	1322	176	2327
532	301	5330	NA	8885
533	124	767	NA	876
534	104	625	NA	1051
535	18	54	16	1534
536	43	256	18	1761
537	371	5945	NA	NA
538	172	1489	NA	NA
539	35	250	127	NA
540	72	559	210	NA
541	170	1253	NA	NA
542	12	150	18	229
543	7	31	9	102
544	4	28	8	65
545	12	74	51	1136
546	23	77	28	284
547	5	16	5	39
548	17	153	35	374
549	10	144	13	535
550	12	62	17	433
551	3	11	7	323
552	1	7	15	101
553	2	11	39	153
554	19	207	28	727
555	19	114	33	868
556	4	91	162	153
557	2529	1372	NA	3679
558	230	585	NA	3621
559	10	88	23,8	301,8
560	43,5	334,7	105,35	1462,9
561	165,3	972,7	292,65	2461,5
N/A = nedisponibil				

Exemple de sinteză

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)oxicarbamat de *terț*-butil. La 0 °C, la o soluţie de clorură de 2,4,6-trimetilbenzen-1-sulfonil (10,0 g, 45,72 mmol) şi hidroxicarbamat de *terț*-butil (6,088 g,

45,72 mmol) in MTBE (100 mL) s-a adăugat în picătură TEA (14,46 mL, 48,01 mmol) sub agitare. Suspensia rezultată a fost agitată la 0 °C timp de încă 30 min şi apoi încălzită la temperatura ambiantă. Masa de reacţie a fost apoi diluată cu apă (100 mL), ajustată la pH 4 cu HCl $1N_{(aq)}$. Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4), filtrat şi concentrat pentru a da compusul din titlu iniţial ca ulei gălbui, care după uscare peste noapte sub vid înaintat a devenit un solid alb (12,89 g, randament 89%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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)oxicarbamat de *terţ*-butil (39,0 g, 124 mmol) in timp de 25 min. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0 °C în timp de 1,5 h şi apoi stins cu adăugare secvenţială de gheată zdrobită şi apă. Suspensia groasă rezultată a fost agitată energic la temperatura ambiantă timp de 5 min. Fără a permite turtei de filtru să se usuce, solidele au fost colectate prin filtrare atentă în vid urmată de clătire ulterioară cu apă (4 L) până când filtratul a atins pH 6 *(Atenţie: există risc de explozie cu compus uscat la temperatura ambiantă)*. Turta de filtru umedă a fost preluată în DCM (150 mL) şi soluţia bifazică rezultată a fost separată. Stratul de DCM a fost uscat pe $MgSO_4$ timp de 30 min şi apoi filtrat şi clătit cu DCM (420 mL) pentru a furniza compusul din titlu ca soluţie 0,22 M 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-iu. La o soluţie de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamină (Partea A, 26,6 g, 117 mmol) în DCM (570 mL) răcită la 0 °C s-a adăugat în porţii 3-bromo-5-metoxipiridină (22,1 g, 117 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la 0 °C apoi tratat suplimentar cu 3-bromo-5-metoxipiridină (250 mg, 1,39 mmol) şi agitat timp de încă 2 h la 0 °C. Amestecul de reacţie a fost diluat cu Et_2O (600 mL), agitat la 0 °C timp de 10 min şi apoi filtrat în vid, clătit cu Et_2O (3 × 250 mL). După reducerea volumului cu aproximativ 1/3, filtratul a dat 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%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 9,25 (br s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 2: Preparare de 6-Bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil şi 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-iu (33,24 g, 82,42 mmol) in 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 agitare energică timp de 2 zile, reacţia a fost stinsă încet prin adăugare în porţii în gheaţă cu apă, sub agitare rapidă (820 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 min şi apoi filtrat în vid. Solidele colectate au fost clătite cu apă şi aer-uscat, rezultând compuşii din titlu ca un solid oranj într-un raport izomeric de aproximativ 4:1 (prin ^{1}H RMN) cu izomerul 6-Br ca izomer majoritar (21 g). Amestecul izomeric solid umed (aproximativ 75% g/g) a fost utilizat direct in Etapa 3 fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). Raportul regioizomeric a fost determinat prin deplasarea chimică a MeO în ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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) şi 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină. Amestecul izomeric de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil şi 4-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil din etapa 2 (15 g, 50,1 mmol) s-a adăugat sub agitare la HBr 48% (114 mL), 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 şi clătită cu apă. Filtratul apos şi turta de filtru au fost tratate în mod independent. Turta de filtru a fost preluată în MTBE şi filtrată în vid pentru a îndepărta impurităţile insolubile. Filtratul MTBE a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru, filtrat şi concentrat in vid pentru a da 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridină ca solid bej (6-/4- Br aproximativ 98:2; 5,08 g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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 reacţie apos original filtrat a fost extras cu EtOAc (2 ? 500 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate în vid. Reziduul brut a fost preluat în DCM (50 mL) şi apoi filtrat pentru a îndepărta solidele insolubile. Concentrarea sub vid a filtratului de DCM urmată de cromatografie pe silice (EtOAc/hexani 0 până la 50%) a dat o a doua şarjă de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (Intermediar P1) ca solid alb (spotul cu R_f superior, 2,06 g), precum şi compusul din titlu, 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (Intermediar P2), izomerul minoritar, de asemenea ca solid alb (spotul R_f inferior, 1,32 g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

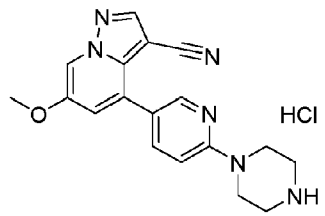
Etapa 4: Preparare de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehidă: O soluţie de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (5,0 g, 22 mmol) în DMF (220 mL) a fost răcită la 0 °C şi apoi tratată încet cu $POCl_3$ (6,2 mL, 66 mmol). Masa de reacţie a fost încălzită la temperatura ambiantă şi agitată peste noapte. Amestecul de reacţie a fost răcit la 0 °C, stins cu apă (220 mL), şi alcalinizat cu $NaOH_{(aq)}$ 6 M la pH 9-10. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră şi apoi filtrat în vid. Solidele au fost clătite secvenţial cu apă (3 × 50 mL) şi MTBE (3 × 50 mL). Solidul colectat a fost suspendat în DCM (500 mL) şi agitat într-o baie de sonicare timp de 30 min şi apoi filtrat în vid. Filtratul a fost reţinut, în timp ce turta de filtru a fost preluată în apă (300 mL) şi extrasă cu DCM. Extractele organice, împreună cu filtratul DCM reţinut, au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4 anhidru, apoi filtrat şi concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu (4,84 g, randament 86%). MS (apci), m/z = 256,9 (M+H).

Etapa 5: Preparare de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehid 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) şi clorhidrat de hidroxilamină (1,98 g, 28,5 mmol). După agitare la 50 °C peste noapte, amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi concentrat in vid. Reziduul a fost suspendat în apă (150 mL) şi apoi stins încet cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (30 mL). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă suspensia a fost filtrate in vid şi turta de filtru clătită secvenţial cu H_2O (500 mL) şi MTBE (100 mL) pentru a da compusul din titlu ca amestec E/Z 2:1 (5,13 g, randament cantitativ), care a fost utilizat in etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z = 271,9 (M+H).

Etapa 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-carbaldehid oximă (4,95 g, 18,33 mmol) în anhidridă acetică (172,9 mL, 1833 mmol) a fost agitatăă la 140 °C timp de 25 h, şi apoi răcit la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost răcită suplimentar într-o baie cu gheaţă timp de 15 min şi apoi filtrată în vid şi clătită secvenţial cu apă (200 mL) şi MTBE (300 mL) pentru a furniza compusul din titlu (3,74 g, randament 81%). ^{1}H RMN (d^6-DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapa 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) in DCE (500 mL) a fost tratată cu $AlCl_3$ (79,34 g, 595,1 mmol). Sub o atmosferă de $N_{2(g)}$, amestecul rezultat a fost agitat 19 h la 76 °C, înainte de răcire la temperatura camerei. Utilizând THF (1750 mL) ca solvent de clătire, amestecul de reacţie a fost turnat într-o suspensie agitată mecanic de sulfat de sodiu decahidrat (10 eq, 639 g) în THF (1000 mL). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost clătite cu THF suplimentar (2 x 250 mL). Filtratul a fost concentrat in vid, şi solidul rezultat a fost uscat sub vid înaintat timp de 3 zile pentru a da compusul din titlu (46,18 g, randament 98%) cu puritate suficientă pentru utilizare ulterioară. ^{1}H RMN (d^6-DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (3, 1H).

Intermediar P2

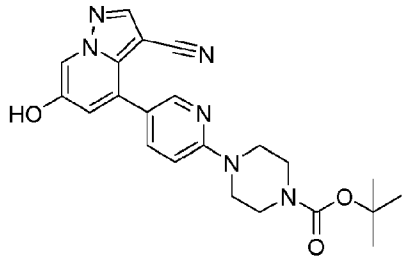


Clorhidrat de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie agitată de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1,** etapa 6 din Partea B; 425 mg, 1,69 mmol) în dioxan (33,7 mL) a fost tratată cu 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (985 mg, 2,53 mmol) şi $K_2CO_{3(aq)}$ 2 M (1,69 mL, 3,37 mmol). După purjare cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min, amestecul a fost tratat cu X-phos (161 mg, 0,337 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (77,2 mg, 0,0843 mmol), şi purjat din nou cu $N_{2(g)}$ timp de încă 5 min. Amestecul de reacţie rezultat a fost agitat peste noapte la 80 °C, apoi răcit la temperatura ambiantă şi diluat cu apă. Amestecul bifazic a fost extras cu EtOAc, şi extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-50% 20%MeOH/DCM in EtOAc ca gradient eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (842 mg, randament cantitativ).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (842 mg, 1,94 mmol) in MeOH/DCM 20% (20 mL) a fost tratată cu HCl 5 până la 6 N în iPrOH (5 mL, 1,94 mmol). După agitare timp de 6 h la temperatură ambiantă, suspensia a fost filtrată în vid. Turta de filtru a fost spălată cu apă pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare clorhidrat (459 mg, randament 71%).

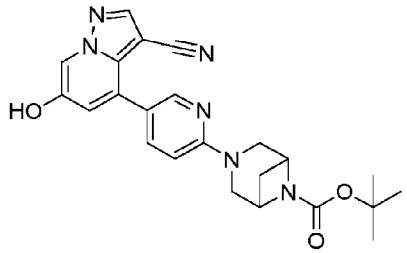
Intermediar P3



4-(5-(3-Ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil

Un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 1,20 g, 5,04 mmol) şi 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (2,36 g, 6,05 mmol) in $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (2,63 mL, 5,25 mmol) şi dioxan (2 mL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min. Amestecul a fost tratat cu $Pd(PPh_3)_4$ (121 mg, 0,105 mmol), şi barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de încă 5 min. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la 80 °C sub o atmosferă de $N_{2(g)}$. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă şi tratat cu apă (100 mL). Amestecul bifazic rezultat a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent). Reziduul purificat, dar de culoare galbenă, a fost dizolvat în DCM şi apoi tratat cu cărbune activat. Amestecul de cărbune a fost filtrat prin Celite®, clătind cu DCM suplimentar înainte de concentrarea filtratului în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (1,55 g, randament 73%). MS (apci) m/z = 421,1 (M+H).

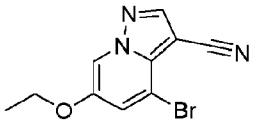
Intermediar P4



3-(5-(3-Ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil

Intr-un vas de presiune, o soluţie de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 181 mg, 0,761 mmol) în dioxan (7,61 mL) a fost tratată cu acid (6-(6-(*terţ*-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)boronic (**Intermediar R4;** 243 mg, 0,761 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (44,0 mg, 0,0381 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (381 µL, 0,761 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, apoi vasul a fost etanşat şi amestecul a fost agitat peste noapte la 80 °C. Ulterior amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (25-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (72 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

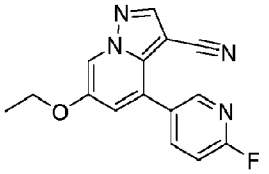
Intermediar P5



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

O soluţie 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 $K_2CO_{3(s)}$ (7,0 g, 51 mmol) şi iodoetan (2,0 mL, 25 mmol) şi apoi agitată timp de 3 ore la 60 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi apoi stins cu NH_4OH/Apă 1:1. Suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost izolate pentru a furniza compusul din titlu (4,35 g, randament 97%) cu puritate suficientă pentru utilizare ulterioară.

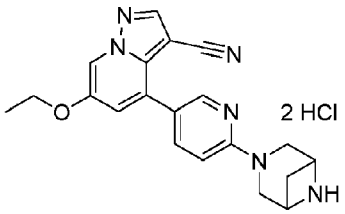
Intermediar P6



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

Intr-un vas de presiune, o soluţie 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 secvenţial cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (629 mg, 2,82 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (217 mg, 0,188 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2M (4,70 mL, 9,40). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ şi apoi vasul a fost etanşat. Amestecul a fost agitat 8 h la 90°C, şi apoi peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (25-100% EtOAc in hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (500 mg, randament 94%). MS (apci) m/z = 283,1 (M+H).

Intermediar P7



Diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Două metode (Metoda A şi Metoda B, aşa cum se arată mai jos) au fost utilizate pentru a prepara acest intermediar.

Metoda A:

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 347 mg, 1,23 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (365,6 mg, 1,844 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (1,699 g, 12,29 mmol) in DMSO (6,15 mL) a fost agitat timp de 3 zile la 80°C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu apă şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (50-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (434,5 mg, randament 77%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6 etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (44 mg, 0,096 mmol) in

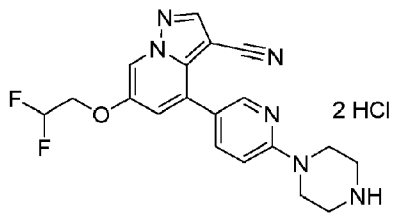
DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 4N în dioxani (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă înainte de introducere de HCl 4N suplimentar în dioxani (2 mL). După agitare timp de încă 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (34 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 361,1 (M+H).

Metodă B:

Etapa 1: Preparare de (5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. Intr-un vas de presiune, o soluţie de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P5;** 38 mg, 0,14 mmol) in dioxan (1,4 mL) a fost tratată secvenţial cu acid (6-(6-(terţ-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)boronic (**Intermediar R4;** 50 mg, 0,16 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,2 mg, 0,007 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (0,7 mL, 0,14 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, apoi vasul a fost etanşat. Amestecul a fost agitat 8 h la 90°C, şi apoi peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (25-100% EtOAc in hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (44 mg, randament 67%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6 etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. La fel ca in Etapa 2 din Metoda A de mai sus.

Intermediar P8

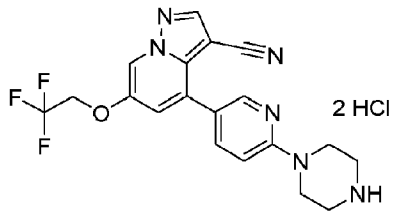


Diclorhidrat de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 2,2,2-trifluoroacetat de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 88 mg, 0,21 mmol), 2-bromo-1,1-difluoroetan (36,4 mg, 0,251 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (86,78 mg, 0,6279 mmol) in DMF (2,09 mL) a fost agitat 24 h la 50 °C Ulterior, s-a introdus suplimentar 2-bromo-1,1-diffuoroetan (36,40 mg, 0,2512 mmol), şi amestecul rezultat a fost agitat încă 6 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (30 mg, randament 26%). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 2,2,2-trifluoroacetat de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (30 mg, 0,0619 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată în picătură cu HCl 4 M în dioxani (1 mL, 4,00 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi s-a introdus suplimentar HCl 4 M în dioxani (1 mL, 4,00 mmol). Reacţia a fost monitorizată pentru terminare prin LCMS şi după terminare a fost concentrată in vid, azeotropizand cu Et_2O (3 x 10 mL), pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (23,8 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

Intermediar P9

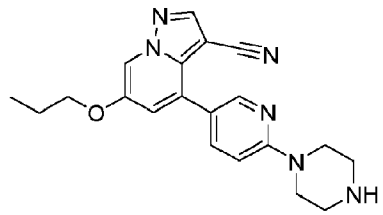


Diclorhidrat de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1- carboxilat de *terț*-butil. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 100 mg, 0,238 mmol) in DMF (1,19 mL) a fost tratată cu DIEA (124,6 µL, 0,7135 mmol) şi trifluorometansulfonat de 2,2,2-trifluoroetil (51,40 µL, 0,3567 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 4 h la temperatura ambiantă înainte de stingere cu apă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între EtOAc, apă şi saramură. Extractele organice rezultate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (30 mg, randament 25%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (30 mg, 0,060 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată în picătură cu HCl 4 M în dioxani (1 mL, 4,00 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi s-a introdus suplimentar HCl 4 M în dioxani (1 mL, 4,00 mmol). Reacţia a fost monitorizată pentru terminarea prin LCMS, şi după terminare a fost concentrată in vid, azeotropizand cu Et_2O (3 x 10 mL), pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (24 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 403,1 (M+H).

Intermediar P10



4-(6-(Piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

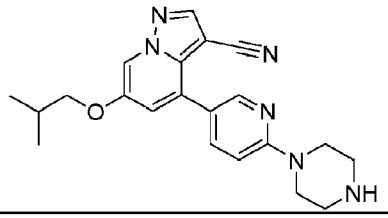
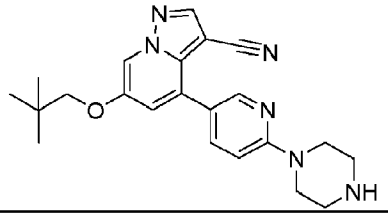
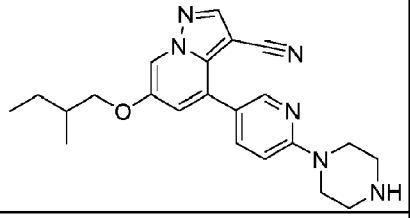
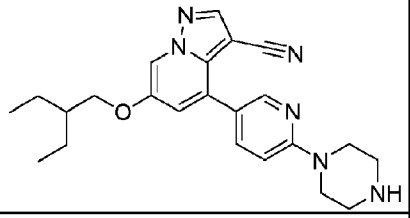
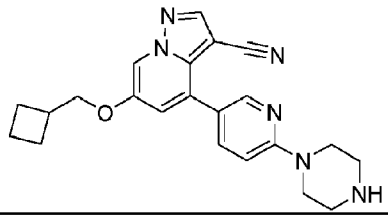
Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec sub agitare de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 101,3 mg, 0,2409 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (66,59 mg, 0,4818 mmol) in DMF (1,21 mL) a fost tratat incet cu 1-bromopropan (24,1 µL, 0,265 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, apoi spălat cu apă şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-6% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (100 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (100 mg, 0,216 mmol) în DCM (1,08 mL) a fost tratată cu TFA (1,08 mL, 0,2162 mmol), şi agitată timp de 3 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc şi spălat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ saturat şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (78 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

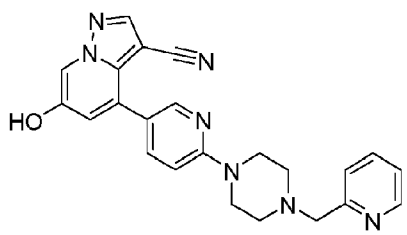
Toţi compuşii intermediari din Tabelul **AA** şi precursorii lor protejaţi cu Boc la piperazină au fost preparaţi şi purificaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza Intermediarului **P10.** In fiecare caz, 1-bromopropan a fost inlocuit cu halogenura de alchil

adecvată, şi un gradient de eluent adecvat a fost utilizat pentru purificarea cromatografică a fiecărui precursor carbamat de t-butil. Reacţiile au fost monitorizate prin LCMS pentru terminare, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător.

Tabelul AA

Int. #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
P11		6-izobutoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	377,2 (M+H)
P12		6-(neopentiloxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	391,2 (M+H)
P13		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	391,2 (M+H)
P14		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	405,2 (M+H)
P15		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	389,2 (M+H)

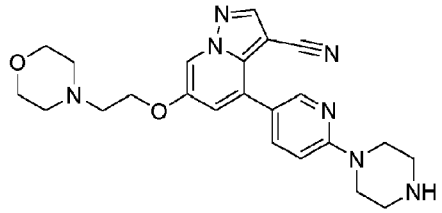
Intermediar P16



6-Hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Intr-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**;100 mg, 0,420 mmol) şi 1-(piridin-2-ilmetil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină (**Intermediar R9;** 192 mg, 0,504 mmol) in dioxan (4 mL) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (1,05 mL, 2,10 mmol) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min. Amestecul a fost tratat cu $Pd(PPh_3)_4$ (48,5 mg, 0,0420 mmol) şi barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de încă 5 min. Vasul a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat timp de 15 h la 80 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu apă (5 mL) şi tratat cu $HCl_{(aq)}$ 2 M (0,9 mL). Amestecul bifazic rezultat a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (34 mg, randament 20%). MS (apci) m/z = 412,1 (M+H).

Intermediar P17

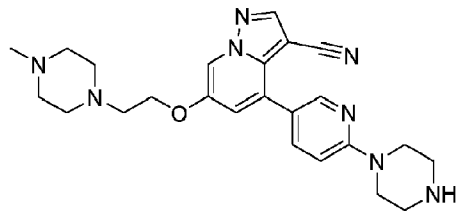


6-(2-Morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie rece (0 °C) de PPh_3 (444 mg, 1,69 mmol) in DCM:THF 1:1 (10,0 mL) a fost tratată cu DIAD (333 µL, 1,69 mmol), şi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul rezultat, la 0 °C, a fost tratat cu o soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 356 mg, 0,847 mmol) şi 2-morfolinoetan-1-ol (207 µL, 1,69 mmol) în DCM:THF 1:1 (20,0 mL). După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid, şi purificat prin cromatografie pe silicagel (5-30% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (303 mg, randament 67%). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (303 mg, 0,568 mmol) în DCM (4,0 mL) a fost tratată cu TFA (2,0 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă, apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost separate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (100 mg, randament 41%). MS (apci) m/z = 434,1 (M+H).

Intermediar P18



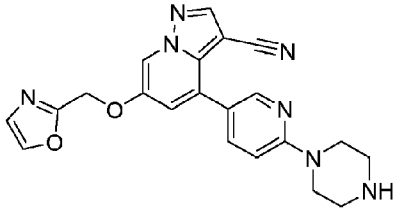
6-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie rece (0 °C) de *PPh₃* (233,9 mg, 0,8919 mmol) in DCM:THF 1:1 (6,0 mL) a fost tratată cu DIAD (175,6 µL, 0,8919 mmol) şi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul rezultat, la 0 °C a fost tratat cu o soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 250,0 mg, 0,5946 mmol) şi 1-(N-hidroxietil)-4-metil piperazină (102,9 mg, 0,7135 mmol) în DCM:THF 1:1 (12,0 mL). După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul de reacţie

a fost concentrat in vid şi purificat prin cromatografie pe silicagel (1-30% DCM-MeOH cu 2% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu care a fost imediat dus la etapa 2. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat in DCM:TFA 1:1 (6,0 mL) a fost agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă apoi concentrată in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (146,4 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Intermediar P19

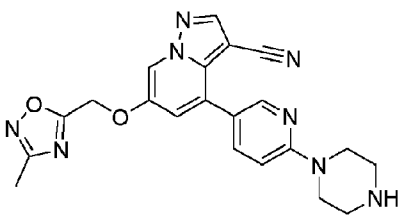


6-(Oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec la temperatura camerei de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 77,5 mg, 0,184 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (50,9 mg, 0,369 mmol) in DMF (1,84 mL) a fost tratat cu 2-(clorometil)oxazol (43,3 µL, 0,369 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la 80 °C, şi apoi s-a adăugat suplimentar 2-(clorometil)oxazol (10 µL, 0,0852 mmol). După agitare 3 zile la 80 °C, amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu EtOAc şi spălat cu apă şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (10-90% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (44 mg, randament 48%). MS (apci) m/z = 501,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (44 mg, 0,088 mmol) în DCM (880 µL) a fost tratată cu TFA (880 µL, 0,088 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu DCM şi neutralizat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ saturat. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (30 mg, randament 85%). MS (apci) m/z = 401,8 (M+H).

Intermediar P20



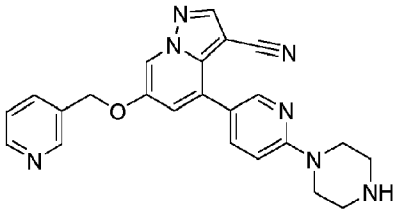
6-((3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec la temperatura camerei de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 83 mg, 0,120 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (54,6 mg, 0,395 mmol) in DMF (1,97 mL) a fost tratat cu 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (40,5 µL, 0,395 mmol) şi agitat 3,5 h la 80 °C.

Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura ambiantă, diluat cu EtOAc, şi spălat cu apă şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (10-90% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (70,9 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 516,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (70,9 mg, 0,137 mmol) în DCM (1,37 mL) a fost tratată cu TFA (1,37 mL, 0,137 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu DCM, şi neutralizat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ saturat. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat şi saramură, apoi uscate pe anhidru $Na_2SO_{4(s)}$, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (21 mg, randament 37%). MS (apci) m/z = 416,8 (M+H).

Intermediar P21

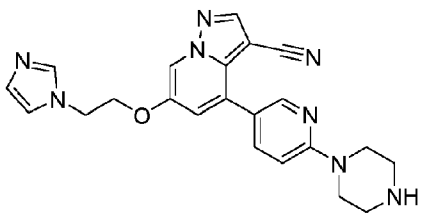


4-(6-(Piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 0,1002 g, 0,2383 mmol) şi piridin-3-ilmetanol (25,45 µL, 0,2621 mmol) în THF (1,19 mL) a fost tratat cu *PPh3* (125,0 mg, 0,4766 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 3 min înainte de introducere de DIAD (92,67 µL, 0,4766 mmol). După barbotare cu $Ar_{(g)}$ timp de încă 1 min, amestecul de reacţie a fost agitat 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu apă şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost extrase secvenţial cu apă şi saramură, apoi uscate pe anhidru $Na_2SO_{4(s)}$, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (1-6% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (107 mg, randament 88%). MS (apci) m/z = 412,2 [(M-Boc)+H].

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(piridin-3 -ilmetoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (107 mg, 0,209 mmol) în DCM (1,05 mL) a fost tratată cu TFA (48,3 µL, 0,627 mmol), apoi agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu DCM şi neutralizat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ saturat. Amestecul bifazic a fost diluat cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (86 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Intermediar P22



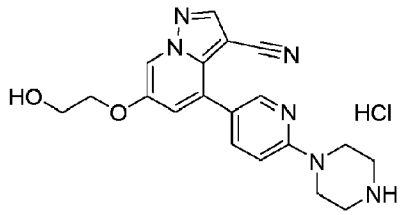
6-(2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar**

P3; 0,1002 g, 0,2383 mmol) şi 2-(1H-imidazol-1-il)etan-1-ol (23,04 µL, 0,2383 mmol) în THF (1,19 mL) a fost tratat cu PPh_3 (78,13 mg, 0,2979 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 3 min înainte de introducerea DIAD (57,92 µL, 0,2979 mmol). După barbotare cu $Ar_{(g)}$ timp de încă 2 min, amestecul de reacţie a fost agitat 15 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost tratat cu 2-(1H-imidazol-1-il)etan-1-ol suplimentar (23,04 µL, 0,2383 mmol), *PPh3* (62,50 mg, 0. 2383 mmol) şi DIAD (46,34 µL, 0,2383 mmol), şi lăsat să se agite 4 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu apă şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (1-9% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (24 mg, randament 20%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (24 mg, 0,0466 mmol) in DCM (933 µL) a fost tratată cu TFA (933 µL, 0,0466 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu DCM, şi tratat în picătură cu $Na_2CO_{3(aq)}$ până când degajarea de gaz din soluţie a încetat. Amestecul bifazic a fost diluat cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe anhidru $Na_2SO_{4(s)}$, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (19,4 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

Intermediar P23

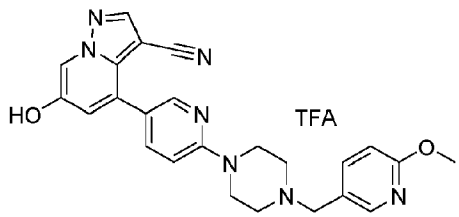


Clorhidrat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(6-(2-*terţ*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 250 mg, 0,595 mmol), (2-bromoetoxi)(*terţ*-butil)dimetilsilan (128 µL, 0,743 mmol), şi $K_2CO_{3(s)}$ (247 mg, 1,78 mmol) în DMF (2,97 mL) a fost agitat timp de 1 zi la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc/hexani gradient eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (30 mg, randament 26%). MS (apci) m/z = 579,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie 4-(5-(6-(2-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (325 mg, 0,562 mmol) în DCM (2,81 mL) a fost tratată în picătură cu HCl 4 M în dioxani (2,81 mL, 11,2 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Precipitatul alb rezultat a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (225 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 364,9 (M+H)

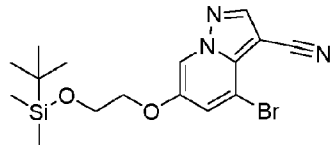
Intermediar P24



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

Un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1;** 100 mg, 0,420 mmol), 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină (**Intermediar R10;** 207 mg, 0,504 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (19,4 mg, 0,0168 mmol), $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (630 µL, 1,26 mmol) şi 1,4-dioxan (2,80 mL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$, apoi agitat peste noapte la 85 °C sub o atmosferă de $N_{2(g)}$. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă, filtrat printr-un filtru seringă şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (145 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

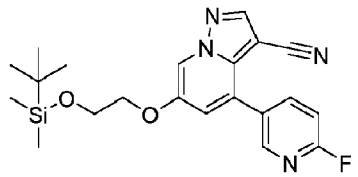
Intermediar P25



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

Un amestec de (2-bromoetoxi)(*terţ*-butil)dimetilsilan (451 µL, 2,10 mmol), 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1;** 500 mg, 2,10 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (871 mg, 6,30 mmol) în DMF (10,5 mL) a fost agitat timp de 1 zi la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc şi spălat cu apă şi saramură. Extractele organice rezultate au fost purificate direct prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (420 mg, randament 49%).

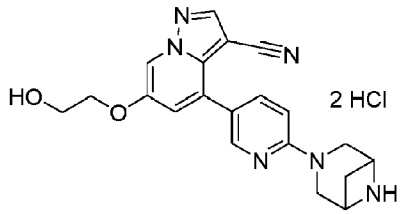
Intermediar P26



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

Intr-un vas de presiune, o soluţie de 4-bromo-6-(2-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P25**; 420 mg, 1,06 mmol) în dioxan (10,6 mL) a fost tratată secvenţial cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (355 mg, 1,59 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (61,2 mg, 0,530 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (2,65 mL, 5,30). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ şi vasul a fost etanşat. Amestecul a fost agitat 8 h la 90°C, şi apoi peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL) şi saramură (10 mL), apoi au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-15% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu impur. Materialul impur a fost re-supus la cromatografie pe silice (0-50% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (351 mg, randament 80%). ^{1}H 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 P27



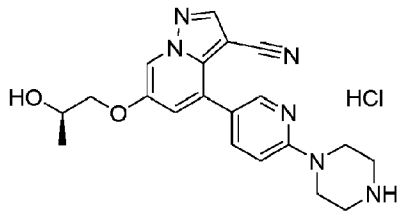
Diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 6-(2-((*terţ*-

butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P26;** 110 mg, 0,267 mmol), ester *terț*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (159 mg, 0,800 mmol) în DMSO (2,5 mL) a fost agitat 1 oră la 110 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu apă, şi suspensia rezultată a fost filtrată. Solidele au fost izolate şi purificate prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (22 mg, randament 17%) care a fost dus la la etapa 2. MS (apci) m/z = 591,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6 (2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (22 mg, 0,046 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (3 mL, 0,046 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (17 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

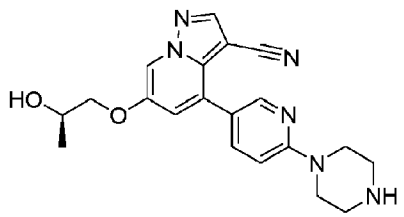
Intermediar P28



Clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 116;** 68,3 mg, 0,143 mmol) în DCM (714 µL) a fost tratată cu TFA (110 µL, 1,43 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 zi la temperatura ambiantă, înainte de concentrarea amestecului in vid pentru a da sarea compusului din titlu cu TFA. Sarea cu TFA a fost convertită la sare cu HCl prin dizolvarea sării în HCl 6 N în iPrOH apoi concentrarea amestecului in vid, rezultand compusul din titlu ca sare clorhidrat, pur (59,2 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

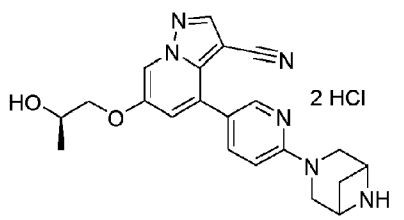
Intermediar P29



(R)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 116;** 40 mg, 0,084 mmol) în DCM (418 µL) a fost tratată cu TFA (64 µL, 0,84 mmol), apoi agitată timp de 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost partiţionat între DCM\ şi $K_2CO_{3(aq)}$ 2 M. Faza apoasă a fost re-extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (7,2 mg, randament 23%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Intermediar P30

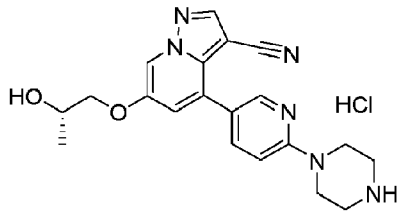


Diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. O suspensie de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P4;** 40 mg, 0,0925 mmol) în DMF (462 µL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2,378 mmol), şi agitată 15 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat cu o soluţie de (R)-2-metiloxiran (32,4 µL, 0,462 mmol) în DMF (462 µL) Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă, apoi agitat peste noapte la 50 °C, înainte de a introduce suplimentar (R)-2-metiloxiran (130 µL, 1,85 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 50 °C, şi a fost răcit la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% acetat de etil in hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (16 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (etapa 1; 16 mg, 0,0254 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (11,8 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Intermediar P31

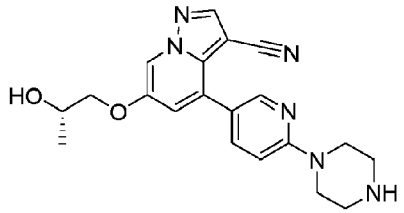


Clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O suspensie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 200 mg, 0,476 mmol) în DMF (2,38 mL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) şi agitată 15 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat cu o soluţie de (S)-2-metiloxiran (138 mg, 2,38 mmol) in DMF (1 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 zi la 50°C, apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% DCM în hexani urmată de 20% DCM/MeOH ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (176 mg, 77%). MS (apci) m/z = 478,9 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (etapa 1) in 1:1 DCM:TFA (2 mL) a fost agitată 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid, şi reziduul a fost tratat cu HCl 6 N în iPrOH (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (153 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 378,9 (M+H).

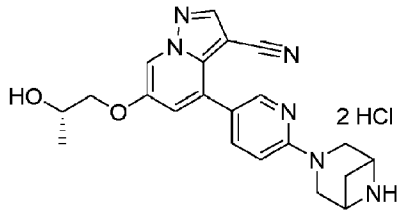
Intermediar P32



(S)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3 -carbonitril

O soluţie de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar 31,** Etapa 1; 17 mg, 0,036 mmol) şi TFA (27 µL, 0,36 mmol) în DCM (178 µL) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM şi $K_2CO_{3(aq)}$ 2 M. Faza apoasă a fost re-extrasă cu DCM. Extractele organice combinate au fost concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (13 mg, randament 97%). MS (apci) m/z = 379,1 (M+H).

Intermediar P33

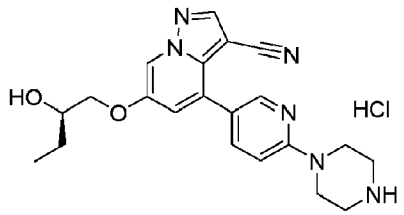


Diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. O suspensie 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P4;** 40 mg, 0,093 mmol) în DMF (462 µL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (63,9 mg, 0,462 mmol) şi agitată 15 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat cu o soluţie de (S)-2-metiloxiran (32,4 µL, 0,462 mmol) în DMF (462 µL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă, apoi peste noapte la 50 °C, înainte de introducerea de (S)-2-metiloxiran suplimentar (97,2 µL, 1,39 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 50 °C, şi apoi răcit la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost partiţionat între EtOAc şi apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (15 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (etapa 1; 15 mg, 0,026 mmol) în DCM (3 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (3 mL) şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (12 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Intermediar P34

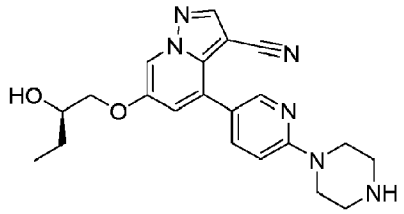


Clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 200 mg, 0,476 mmol) in DMF (2,38 mL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (329,0 mg, 2,38 mmol), şi agitată 15 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat încet cu o soluţie de (R)-2-etiloxiran (171 mg, 2,38 mmol) in DMF (1 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 zi la 50 °C, apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de 0-100% DCM in Hexani urmat de 20% DCM/MeOH ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (190 mg, 81,4 %). MS (apci) m/z = 492,9 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil in DCM:TFA 1:1 (3 mL) a fost lăsată să se agite 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat in vid. Reziduul a fost preluat in HCl 6 N in iPrOH (3 mL) apoi concentrat imediat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (166 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

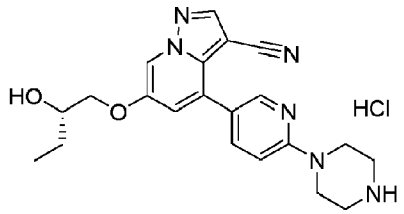
Intermediar P35



(R)-6-(2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P34,** Etapa 1; 52,5 mg, 0,107 mmol) in DCM (1,07 mL) a fost tratată cu TFA (1,07 mL, 0,107 mmol), apoi agitată 5 zile la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc şi spălat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ saturat şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (41,9 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

Intermediar P36

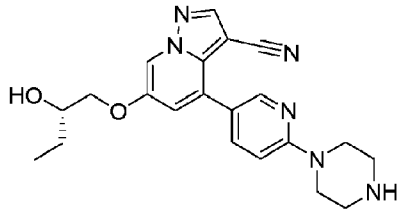


Clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 200 mg, 0,476 mmol) in DMF (2,38 mL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (329,0 mg, 2,38 mmol) şi agitată 15 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat încet cu o soluţie de (S)-2-etiloxiran (171 mg, 2,38 mmol) în DMF (1 mL). După agitare timp de 1 zi la 50 °C, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% DCM in hexani urmat de 20% DCM/MeOH ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (175 mg, randament 75%). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil in DCM:TFA 1:1 (3 mL) a fost lăsată să se agite 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat in vid. Reziduul a fost preluat în HCl 6 N în iPrOH (3 mL) şi apoi concentrat in vid imediat pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (153 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 392,8 (M+H).

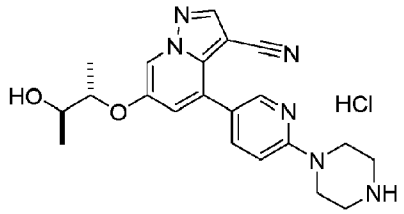
Intermediar P37



(S)-6-(2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P36,** Etapa 1; 86 mg, 0,17 mmol) in DCM (1,2 mL) a fost tratată cu TFA (1,2 mL, 0,17 mmol), apoi agitată 5 zile la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc şi spălat cu saturată $Na_2CO_{3(aq)}$ şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (30 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

Intermediar P38

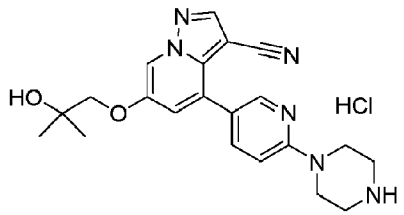


Clorhidrat de 6-(((2*S,3*R* *)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O suspensie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 200 mg, 0,476 mmol) în DMF (1 mL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol), şi agitată 15 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat cu o soluţie de (2*R**,3*R**)-2,3-dimetiloxiran (171 mg, 2,38 mmol) in DMF (1 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 zile la temperatura ambiantă, şi apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând un gradient in trepte de 0-100% DCM în Hexani urmat de 20% DCM/MeOH ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (223 mg, 95,6%). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil in 1:1 DCM:TFA (3 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost *concentrat in vid.* Reziduul a fost tratat cu HCl 6 N in iPrOH (3 mL), apoi concentrat imediat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (195 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

Intermediar P39

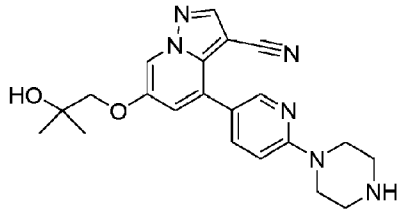


Clorhidrat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 152**; 234 mg, 0,476 mmol) in DCM:TFA 1:1 (3 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Reziduul a fost tratat cu HCl 6 N în iPrOH (3 mL) şi apoi imediat

concentrat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (187 mg, randament 92%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

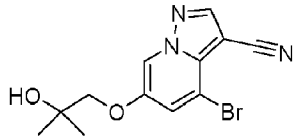
Intermediar P40



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

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 152;** 17 mg, 0,035 mmol) in DCM (173 µL) a fost tratată cu TFA (27 µL, 0,35 mmol), apoi agitată 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM (10 mL) şi $K_2CO_{3(aq)}$ 2 M (5 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu DCM. Extractele organice au fost combinate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (14 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

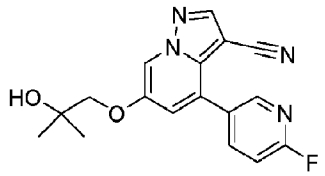
Intermediar P41



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

Intr-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) şi $K_2CO_{3(s)}$ (17,4 g, 126 mmol) in DMF (50 mL) a fost tratat cu 2,2-dimetiloxiran (36,9 mL, 420 mmol). După etanşarea vasului, amestecul de reacţie a fost agitat timp de 12 h la 60 °C, apoi timp de 12 h 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 în vid şi turta de filtru a fost clătită cu apă. Solidele au fost colectate şi uscate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (11 g, randament 84%).

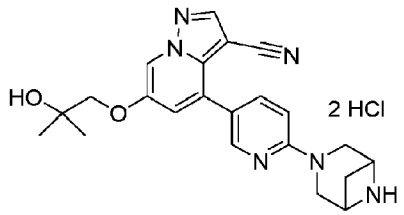
Intermediar P42



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) şi $Pd(PPh_3)_4$ (1,12 g, 0,967 mmol) in dioxan (200 mL) a fost tratat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (64,5 mL, 129 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, apoi agitat timp de 12 h la 85 °C sub o atmosferă de $N_{2(g)}$. După răcire 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 adăugare de acid citric 10%. După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost filtrată în vid. Solidele au fost colectate şi uscate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (10 g, randament 95%).

Intermediar P43

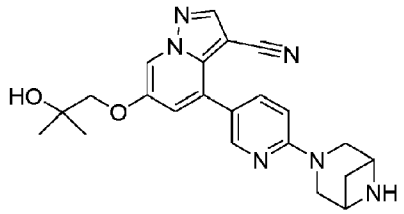


Diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42;** 1,70 g, 8,55 mmol), ester *terț*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (1,70 g, 8,55 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (7,88 g, 57,0 mmol) in DMSO (7 mL) a fost agitat 12 h la 90 °C. Suspensia groasă rezultată a fost diluată cu DMSO suplimentar (2 mL) şi agitată timp de 12 h la 90 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă şi diluat cu apă (100 mL). Amestecul apos a fost spălat cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (30-80% EtOAc/ Hexani ca gradientul sistemului eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (2,87 g, randament 100%). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6 (2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (vezi etapa 1; 3,05 g, 6,04 mmol) în DCM (20 mL) a fost tratată cu HCl 4 N in dioxani (15,1 mL, 60,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 12 h la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost diluat cu DCM şi toluen, şi apoi sonicat inainte concentrare in vid pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (2,44 g, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

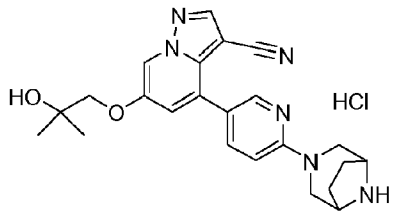
Intermediar P44



4-(6-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P43,** etapa 2; 2,0 g, 4,2 mmol) în DCM (42 mL) a fost spălat cu $NaOH_{(aq)}$ 1 N. Extractele apoase combinate au fost re-extrase cu DCM. Toate extractele organice au fost apoi combinate, spălate cu saramură, apoi trecute printr-o frită PS şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (244 mg). Deoarece o cantitate semnificativă de produs dorit a rămas în extractele apoase, extractele apoase combinate au fost supuse unei serii de extracţii, la inceput cu iPrOH 20% in DCM (3 x 50 mL). Extractele apoase au fost apoi tratate cu NaCl, şi agitate 3 h cu iPrOH 20% în DCM (200 mL). Extractele apoase au fost separate şi diluate cu MeOH (500 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată şi toate extractele organice din secvenţa de extracţie au fost combinate şi concentrate în vid pentru a asigura o recuperare totală de 1,75 g de compus din titlu contaminat cu săruri anorganice. Materialul contaminat a fost triturat cu DCM şi filtrat, şi filtratul a fost concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (1,26 g, randament 74%). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Intermediar P45

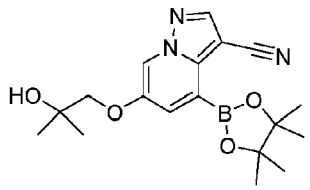


Clorhidrat de 4-(6-(3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P41;** 45 mg, 0,145 mmol), acid (6-(8-(*terț*-butoxicarbonil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il)piridin-3-il)boronic (**Intermediar R11;** 53,2 mg, 0,160 mmol), şi $Pd(PPh_3)_4$ (16,8 mg, 0,0145 mmol) in $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (363 µL, 0,725 mmol) şi dioxan (725 µL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$, apoi agitat timp de 3 ore la 100 °C sub o atmosferă de $N_{2(g)}$. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă şi a fost concentrată in vid, rezultand compusul din titlu brut (64 mg) care a fost utilizat direct in etapa următoare. MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 4-(6-(3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de *terț*-butil (64 mg, 0,12 mmol) în DCM:TFA 1:1 (1 mL) a fost agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă, şi apoi concentrată in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost tratată cu HCl 6 N în iPrOH (2 mL), apoi concentrată imediat în vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (24 mg, randament general 43%). MS (apci) m/z = 419,2(M+H).

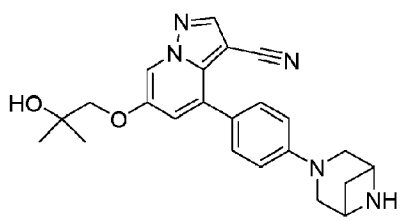
Intermediar P48



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

Intr-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), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (0,53 g, 0,64 mmol), şi KOAc (1,9 g, 19 mmol) in dioxan (15 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min. Vasul a fost etanşat şi amestecul a fost agitat peste noapte la 90 °C. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc (100 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată, şi turta de filtru a fost spălată cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat in vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (EtOAc 25% in Hexani ca eluent) pentru a da compusul din titlu (2,2 g, randament 91%). ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,35 (s, 6H).

Intermediar P49

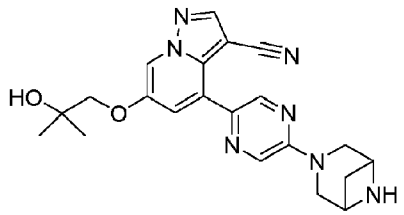


4-(4-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(4-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. Intr-un vas de presiune, un amestec de 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 P48;** 0,100 g, 0,280 mmol), 3-(4-bromofenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R14;** 98,9 mg, 0,280 mmol), X-Phos (26,7 mg, 0,0560 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (12,8 mg, 0,0140 mmol) in dioxan (1,0 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 1 min. Amestecul a fost tratat cu $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (420 µL, 0,840 mmol), şi apoi barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de încă 3 min înainte de etanşarea vasului. Amestecul de reacţie rezultat a fost agitat peste noapte la 85 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (acetonă 10% în DCM ca eluent) pentru a da compusul din titlu (86 mg, randament 43%). MS (apci) m/z = 404,2 (des-Boc M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(4-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(4-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (86 mg, 0,17 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost tratată cu TFA (26 µL, 3,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, apoi concentrat in vid. Reziduul a fost suspendat in $NaOH_{(aq)}$ 1 M (pH 14). Amestecul apos rezultat a fost sărat cu $NaCl_{(s)}$ şi extras cu $CHCl_3$. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (62 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 404,2 (M+H).

Intermediar P50

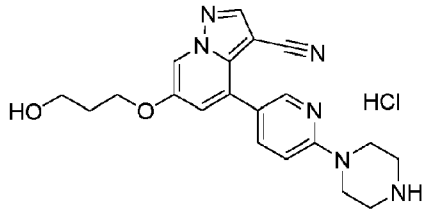


4-(5-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. Intr-un vas de presiune, un amestec de 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 P48;** 0,100 g, 0,280 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R15;** 91,4 mg, 0,294 mmol), X-Phos (26,7 mg, 0,0560 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (12,8 mg, 0,0140 mmol) in dioxan (1,0 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 1 min. Amestecul a fost tratat cu $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (420 µL, 0,840 mmol), şi apoi barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de încă 3 min înainte de etanşarea vasului. Amestecul de reacţie rezultat a fost agitat peste noapte la 85 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (acetonă 20% în DCM ca eluent) pentru a da compusul din titlu (62 mg, randament 37%).

Etapa 2: Preparare de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (68 mg, 0,13 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost tratată cu TFA (21 µL, 2,7 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, apoi amestecul s-a concentrat in vid. Reziduul a fost suspendat in $NaOH_{(aq)}$ 1 M (pH 14). Amestecul apos rezultat a fost sărat cu $NaCl_{(s)}$ şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (39 mg, randament 64%). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

Intermediar P51



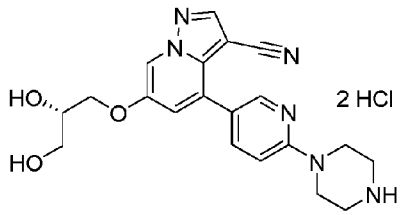
Clorhidrat de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(6-(3-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 250 mg, 0,595 mmol), (3-bromopropoxi)(*terț*-butil)dimetilsilan (136 µL, 0,743 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (247 mg, 1,78 mmol) în DMF (2,97 mL) a fost agitată timp de 1 zi la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (EtOAc 0-100% in hexani) pentru a furniza compusul din titlu pur (334 mg, randament 95%). MS (apci) m/z = 593,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 4-(5-(6-(3-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (334 mg, 0,563 mmol) in DCM (2,82 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (2,82 mL, 11,3 mmol), şi apoi agitată 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost concentrată pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (234 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 378,9 (M+H).

Intermediar P52

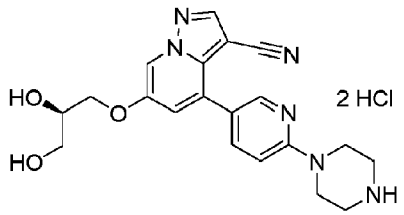


Diclorhidrat de (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (R)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 150 mg, 0,357 mmol), (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan (53,4 µL, 0,392 mmol) şi $Cs_2CO_{3(s)}$ (389 mg, 1,20 mmol) în DMF (3,57 mL) a fost agitat peste noapte la 100 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (EtOAc 30-100% in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (71 mg, randament 37%). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (R)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (71 mg, 0,106 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (3 mL), şi apoi agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (41,9 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 395,2 (M+H).

Intermediar P53

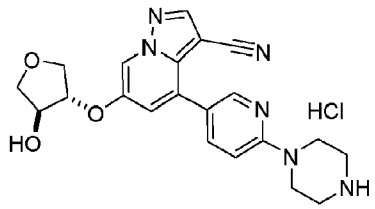


Diclorhidrat de (R)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de *terț*-butil (S)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonilat. Un amestec de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (130 mg, 0,309 mmol), (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan (46,6 µL, 0,340 mmol) şi $Cs_2CO_{3(s)}$ (337 mg, 1,04 mmol) în DMF (3,09 mL) a fost agitat peste noapte la 100 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (EtOAc 30-100% in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (40 mg, randament 24%). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de (R)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (S)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (etapa 1; 40 mg, 0,075 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (2 mL), şi apoi agitată timp de 6 h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (30 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 395,2 (M+H).

Intermediar P54

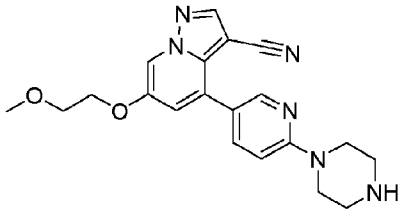


Clorhidrat de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O suspensie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 115 mg, 0,274 mmol) în DMF (1,37 mL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (189 mg, 1,37 mmol), apoi agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă înainte de adăugare de (1R,5S)-3,6-dioxabiciclo[3,1,0]hexan (118 mg, 1,37 mmol) ca soluţie în DMF (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 zi la 50 °C, apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% DCM in hexani urmată de DCM/MeOH 20% ca eluenţi) pentru a da compusul din titlu. MS (apci) m/z = 508,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (în 1:1 DCM:TFA (2 mL) a fost agitată 30 min la temperatura ambiantă, apoi concentrată in vid. Reziduul a fost preluat în HCl 6 N în iPrOH (2 mL) şi ulterior concentrat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat (83 mg, randament general 69%). MS (apci) m/z = 406,8 (M+H).

Intermediar P55

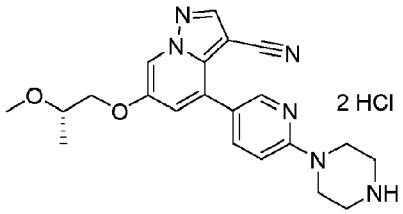


6-(2-Metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluție rece (0 °C) de PPh_3 (377,9 mg, 1,441 mmol) in DCM:THF 1:1 (10 mL) a fost tratată cu DIAD (283,7 µL, 1,441 mmol) şi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul la 0 °C rezultat a fost tratat cu o soluție în DCM:THF 1:1 (20,0 mL) de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 403,9 mg, 0,9606 mmol) şi 2-metoxietanol (90,90 µL, 1,153 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei, apoi concentrat in vid şi purificat prin silice (50-100% Hexani-EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu care a fost imediat dus la etapa 2. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil in DCM:TFA 1:1 (10 mL) a fost agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă apoi concentrată in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiționată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (196,1 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Intermediar P56

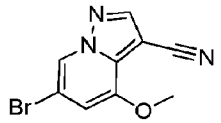


Diclorhidrat de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluție rece (0 °C) de PPh_3 (210 mg, 0,799 mmol) in DCM:THF 1:1 (4 mL) a fost tratată cu DIAD (155 µL, 0,799 mmol) şi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul la 0 °C rezultat a fost tratat cu o suspensie DCM:THF 1:1 (4,0 mL) de (S)-2-metoxipropan-1-ol (72,0 mg, 0,799 mmol) şi 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 168 mg, 0,400 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 h la temperatura camerei şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin silice (0-100% acetonă-hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (242 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (197 mg, 0,400 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 M în iPrOH (4 mL, 20,0 mmol) şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat in vid, azeotropizand cu Et_2O (5 mL), pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare diclorhidrat (233 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

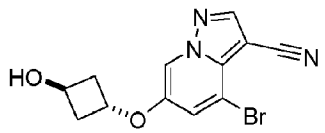
Intermediar P57



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

La o soluţie de 2,4,6-trimetilbenzensulfonat de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-iu (**Intermediar P1, Part B,** Etapa 1, 400 g, 0,99 mol) in acetonitril (3,2 L) s-a adăugat 2-cloroacrilonitril (130 g, 1,49 mol). Masa de reacţie răcită într-o baie de apă-gheaţă până la aproape 0 °C înainte de a adăuga DBU (559 g, 3,67 mol) în picătură. După încălzire la temperatura camerei şi agitare timp de 16 h, amestecul de reacţie a fost turnat în apă (9,6 L) şi filtrat. Solidul umed izolat a fost preluat în DCM şi faza apoasă a fost îndepărtată. Stratul organic a fost filtrat printr-un strat de silice (800 g) şi spălat cu DCM. Filtratul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da produsul brut, care a fost triturat cu MTBE (450 mL), filtrat şi uscat sub vid pentru a da compusul din titlu ca pulbere albicioasă (75 g, randament 30%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,32 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

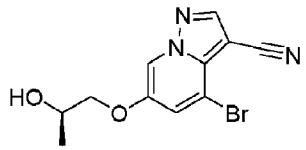
Intermediar P58



4-Bromo-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Sub o atmosferă inertă ($N_{2(g)}$), un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 0,250 g, 1,05 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (0,435 g, 3,15 mmol) in DMF (1 mL) a fost agitat timp de 10 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat cu 4-metilbenzensulfonat de (1s,3s)-3-hidroxiciclobutil (**Intermediar R18;** 0,254 g, 1,05 mmol). Vasul de reacţie a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat timp de 2 zile la 50 °C, apoi timp de 2 zile la 65 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat în saramură/apă 1:1 (50 mL), diluat cu MTBE (20 mL) şi agitat energic timp de 20 min. Suspensia bifazică a fost filtrată în vid, solidele au fost colectate, şi filtratul a fost extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul din filtrat a fost combinat cu solidele de la filtrare şi purificat prin cromatografie pe silice (utilizand EtOAc:Hexani 1:1 ca eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (100 mg, randament 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,97 (m, 4H).

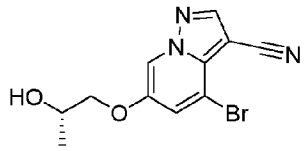
Intermediar P59



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

Un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1;** 500 mg, 2,10 mmol) în DMF (4 mL) a fost tratat secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (1,451 g, 10,5 mmol) şi (R)-2-metiloxiran (2,21 mL, 31,5 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 zile la 50 °C intr-un vas etanşat. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-90% ACN:apă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (365 mg, randament 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

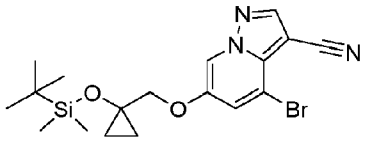
Intermediar P60



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

Un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1;** 500 mg, 2,10 mmol) în DMF (4 mL) a fost tratat secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (1451 mg, 10,5 mmol) şi (S)-2-metiloxiran (1830 mg, 31,5 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 zile la 50 °C intr-un vas etanşat. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (50 mL) şi extras cu DCM (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL). Emulsia rezultată a fost filtrată printr-o frită grosieră de sticlă, şi filtratul bifazic a fost separat. Extractele organice au fost spălate din nou cu saramură (50 mL), apoi uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-90% EtOAc/Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (357 mg, randament 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

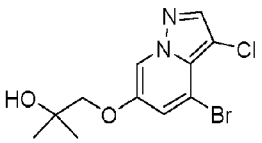
Intermediar P61



4-Bromo-6-((1-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie rece (0°C) de trifenilfosfină (885,9 mg, 3,378 mmol) în THF:DCM 1:1 (10 mL) a fost tratată cu DIAD (665,0 µL, 3,378 mmol), apoi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul rezultat a fost tratat cu o soluţie de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 536,0 mg, 2,252 mmol) şi (1-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol (**Intermediar R19** ; 546,8 mg, 2,702 mmol) în THF:DCM 1:1 (10 mL). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 5-75% Hexani-EtOAc ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (404,2 mg, randament 42%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,49-7,48 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,76-0,73 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

Intermediar P62



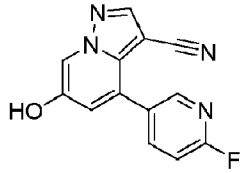
1-((4-Bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Etapa 1: Preparare de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină. O suspensie de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridină (**Intermediar P1, Part B, etapa 3**; 15 g, 66 mmol) in DCM (100 mL) a fost tratată cu NCS (8,821 g, 66,06 mmol), şi amestecul a fost sonicat timp de 5 min. După agitarea amestecului rezultat peste noapte la temperatura ambiantă, s-a introdus suplimentar NCS (1,25 g). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de încă 6 h, apoi diluat cu Et_2O (100 mL), agitat timp de 10 min şi sonicat timp de 2 min la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid, clătind solidele cu Et_2O (2 x 100 mL). Filtratul a fost diluat suplimentar cu Et_2O (100 mL), apoi sonicat şi filtrat în vid. Solidele de la ambele filtrări au fost combinate pentru a da compusul din titlu (18,69 g, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 260,9, 263,0 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol. Sub o atmosferă de $N_{2(g)}$, (4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (7,59 g, 29,0 mmol) a fost suspendată în DCE (290 mL), apoi tratată încet (5 min) cu $AlCl_3$ (11,6 g, 87,1 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 76 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DMA (75 mL) determinand o uşoară exotermicitate. DCE a fost îndepărtat in vid, şi materialul rezidual a fost diluat cu apă (125 mL). Suspensia apoasă a fost agitată la 0 °C timp de 30 min, apoi filtrată rece sub vid. Solidele au fost clătite cu apă rece (0 °C) (50 mL), şi uscate in vid pentru a da compusul din titlu (7,00 g, randament 98%). Materialul brut a fost dizolvat in DMA anhidru (150 mL) şi filtrat printr-un strat de silice, clătind stratul cu DMA anhidră suplimentară (7 x 50 mL). O porţiune din filtrat (300 mL) a fost dusă pentru Etapa 3. MS (apci) m/z = 246,9, 248,9 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. O soluţie de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol 0,06 M in DMA (300 mL, 17,0 mmol a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (23,5 g, 170 mmol) şi 2,2-dimetiloxiran (7,45 mL, 84,9 mmol). După agitarea amestecului de reacţie timp de 3 ore la 55 °C, s-a introdus 2,2-dimetiloxiran suplimentar (7,45 mL, 84,9 mmol). Reacţia lentă a fost agitată peste noapte la 55 °C, inainte de a se introduce a doua alicotă de $K_2CO_{3(s)}$ (10 g, 72,3 mmol) şi 2,2-dimetiloxiran suplimentar (7,45 mL, 84,9 mmol). Masa de reacţie s-a agitat timp de 2 ore la 85 °C intr-un efort de a conduce reacţia spre finalizare. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost stins cu adăugare de $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată:apă 1:1 (200 mL). Amestecul de reacţie stins a fost spălat cu EtOAc (5x), şi extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost triturat cu apă (100 mL), şi solidele au fost colectate prin filtrare în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (2,62 g, randament 34%). MS (apci) m/z = 319,0, 321,0 (M+H).

Intermediar P63



4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 6-bromo-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Sub o atmosferă inertă ($N_{2(g)}$), o soluţie de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P57**; 200 g, 873 mmol) în DMA (2494 mL) a fost agitată la 40 °C, şi tratată în picătură (3 picături/secundă) cu $NaOH_{(aq)}$ 2 M (105 mL, 1746 mmol) apoi cu apă (5 mL; pentru a se clăti pâlnia de adăugare). S-a adăugat în picătură (3 picături/secundă) dodecil mercaptan (418 mL, 1746 mmol). Amestecul de reacţie rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 40 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat în apă rece (□10 °C) (8 L), şi pH-ul a fost ajustat la □5 cu adăugarea unei soluţii apoase de acid citric 10%. Amestecul de reacţie stins a fost agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă apoi lăsat în repaos 12 h la temperatura ambiantă pentru a permite să se formeze mai mult precipitat. Amestecul a fost apoi agitat 1 h la temperatura ambiantă înainte de a fi filtrat în vid, clătind cu apă (1,5 L). Turta de filtru a fost uscată in vid timp de 2 ore, apoi triturată cu heptan (2 L), filtrată şi uscată in vid pentru a da compusul din titlu (181 g, randament 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) δ 11,81 (br s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,87 (d, 1H).

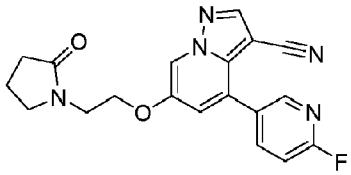
Etapa 2: Preparare de trifluorometansulfonat de 6-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il. Sub o atmosferă inertă de ($N_{2(g)}$), o suspensie rece (4 °C) de 6-bromo-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 1; 100 g, 420,1 mmol) în DMA (2100 mL) a fost tratată încet (10 min) cu DIEA (146,7 mL, 840,2 mmol). Soluţia rece (2 °C) a fost tratată în picătură (3 picături/secundă) cu o soluţie de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metansulfonamidă (157,6 g, 441,1 mmol) în DMA (80 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatură scăzută (0-13 °C) timp de 4 ore. Amestecul de reacţie a fost turnat încet (15 min) în gheaţă apă (8 L). Amestecul de reacţie stins a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată in vid printr-o hârtie de filtru din pânză, compactând turta de filtru cu o spatulă şi clătind cu apă rece (3 L). Turta de filtru rezultată a fost uscată in vid timp de 3 zile pentru a da compusul din titlu (148,5 g, randament 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) δ 9,60 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H).

Etapa 3: Preparare de 6-bromo-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec rece (0 °C) de trifluorometansulfonat de (6-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il Etapa 2; 98,5 g, 253 mmol) şi 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (56,4 g, 253 mmol) in dioxan (2 L) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 5 min. Amestecul rece a fost tratat cu $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (8,26 g, 10,1 mmol), şi barbotat din nou cu $Ar_{(g)}$ timp de 5 min. In timpul agitării amestecului rezultat la 0 ° C, la amestec s-a adăugat o soluţie de KOAc (49,6 g, 506 mmol) în apă (500 mL) sub o atmosferă inertă ($N_{2(g)}$). Amestecul a fost agitat mecanic peste noapte la temperatura ambiantă sub presiune pozitivă de $N_{2(g)}$. Amestecul de reacţie a fost turnat în apă (7 L), şi agitat timp de 5 ore la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată, şi clătită cu MTBE (1 L). Turta de filtru rezultată a fost uscată in vid pentru a da compusul din titlu (75 g, randament 94%). ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) δ 9,49 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,40 (m, 1H).

Etapa 4: Preparare de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O suspensie de 6-bromo-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 3; 55,1 g, 174mmol), bis(pinacolato)diboron (46,3 g, 182mmol), şi KOAc (51,2 g, 521 mmol) în DMSO (430 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min. Amestecul de reacţie a fost tratat cu $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (1,42 g, 1,74 mmol), şi barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de încă 10 min. Amestecul rezultat a fost agitat mecanic timp de 16 h la 70°C sub presiune pozitivă de $N_{2(g)}$. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc:apă 1:1 (4,0 L), şi agitat timp de 1 oră. Suspensia rezultată a fost filtrată. Solidele au fost clătite secvenţial cu apă (500 mL) şi EtOAc (500 mL), şi filtratul bifazic a fost separat. Stratul organic a fost temporar pus deoparte in timp ce stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 x 1 L). Extractele organice au fost combinate, spălate cu apă (2 x 1 L) şi saramură (500 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, şi filtrate. Filtratul a fost tratat cu răşină Si-Thiol (2 g; pentru a elimina Pd rezidual), şi agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă. Suspensia a fost filtrată, răşina a fost clătită cu EtOAc, şi filtratul a fost concentrat in vid. Materialul brut a fost supus la cromatografie pe silice (utilizand Hexani-Acetonă 5-60% ca gradient de eluent). Fracţiunile care conţin compusul dorit au fost combinate şi concentrate in vid rezultand material semi-pur. Materialul semi-pur a fost recristalizat în loturi prin dizolvarea unei porţiuni din material (12,3 g) în acetonă (120 mL) la 60 °C. Soluţia fierbinte a fost tratată cu Hexani (120 mL), apoi lăsată să se răcească la temperatura ambiantă înainte de plasare într-un congelator la -18 °C timp de 2 ore. Suspensia rece a fost filtrată în vid, clătind solidele pure cu hexani la temperatura ambiantă. Repetarea acestui procedeu de recristalizare pe materialul brut rămas a permis izolarea compusului din titlu pur (46,2 g, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99-8,98 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 7,57-7,56 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 1,34 (s, 12H).

Etapa 5: Preparare de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie rece (0°C) de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 4; 22,96 g, 57,06 mmol) in THF (315 mL, 0,2 M) a fost tratată cu $NaOH_{(aq)}$ 2 M (142,6 mL, 285,3 mmol) urmată de adăugarea în picătură de $H_2O_{2(aq)}$ 35 g% (29,97 mL, 342,3 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la 0 °C, inainte de stingere cu $Na_2S_2O_{3(aq)}$ 3 M (114,1 mL, 342,3 mmol) la 0°C. Amestecul stins a fost agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă, înainte de partiţionarea amestecului intre MTBE (1 L) şi apă (200 mL). Amestecul bifazic a fost agitat timp de 15 min şi apoi filtrat, clătind cu apă suplimentară. Filtratul bifazic rezultat a fost separat, şi extractele organice din filtrat au fost spălate cu $NaOH_{(aq)}$ 0,1 M (200 mL). Extractele apoase au fost combinate, spălate cu MTBE (500 mL) apoi acidulate la pH □5 utilizând acid citric solid. Suspensia apoasă rezultată a fost diluată cu apă suplimentară (250 mL), agitată timp de 30 min, şi apoi filtrată. Solidele au fost clătite cu apă, şi uscate in vid pentru a da compusul din titlu (11,3 g, randament 66%). MS (APCI Neg), m/z = 253,0 (M-H).

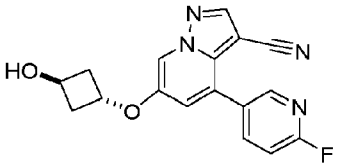
Intermediar P64



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

O soluţie de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P63;** 200 mg, 0,787 mmol) în DMA (6 mL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (769 mg, 2,36 mmol) şi 1-(2-cloroetil)pirolidin-2-onă (139 mg, 0,944 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 100 °C intr-un vas etanşat. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost partiţionat între apă şi DCM apoi extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (1x) apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (115 mg, randament 34%). MS (apci), m/z = 366,1 (M+H).

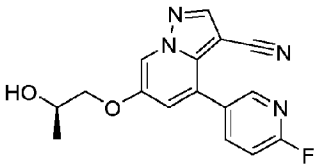
Intermediar P65



4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-bromo-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P58;** 0,100 g, 0,325 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (629 mg, 2,82 mmol), şi $Pd(PPh_3)_4$ (217 mg, 0,188 mmol) in dioxan (1 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 1 min apoi tratat cu $K_2CO_{3(aq)}$ 2 M (0,470 mL, 0,974 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 3 min, înainte de etanşarea vasului de reacţie. Amestecul a fost agitat 3 zile la 90°C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand EtOAc 40% in hexani ca eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (96 mg, randament 91%). MS (apci) m/z = 325,1 (M+H).

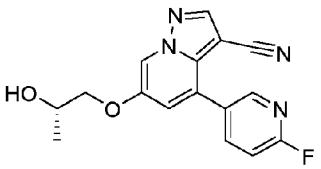
Intermediar P66



(R)-4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Intr-o eprubetă de presiune, o soluţie de (R)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P59**; 365 mg, 1,23 mmol) în dioxan (6 mL) a fost tratată cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (330 mg, 1,48 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (1849 µL, 3,70 mmol), apoi barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min. Amestecul rezultat a fost tratat cu $Pd(PPh_3)_4$ (35,6 mg, 0,0308 mmol), apoi barbotat din nou cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min, inainte de etanşarea vasului. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 22 h la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu apă (25 mL), şi agitat timp de 1 oră. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid, şi solidele au fost colectate pentru a furniza compusul din titlu pur (229 mg, randament 60%). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

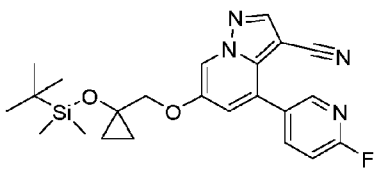
Intermediar P67



(S)-4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Intr-o eprubetă de presiune, o soluţie de (S)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P60;** 357 mg, 1,21 mmol) in 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), şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (1808 µL, 3,62 mmol) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min. Amestecul rezultat a fost tratat cu $Pd(PPh_3)_4$ (34,8 mg, 0,0301 mmol) apoi barbotat din nou cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min, inainte de etanşarea vasului. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 22 h la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (25 mL) şi agitat timp de 1 oră. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid şi solidele au fost colectate pentru a furniza compusul din titlu pur (191 mg, randament 51%). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

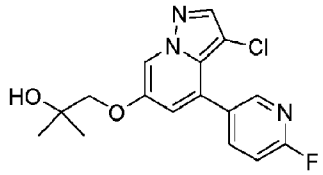
Intermediar P68



6-((1-((*terț*-Butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-bromo-6-((1-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P61;** 404,2 mg, 0,9569 mmol), în dioxan:apă 4:1 (10 mL) a fost tratată cu 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (234,8 mg, 1,053 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (110,6 mg, 0,09569 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (396,8 mg, 2,871 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, înainte de etanşarea vasului de reacţie. Amestecul a fost agitat timp de 16 h la 90°C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM:iPrOH 4:1, spălat cu apă (1x), apoi uscat pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrat, şi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 5-75% Hexani-EtOAc ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (292,6 mg, randament 70%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,20-7,19 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

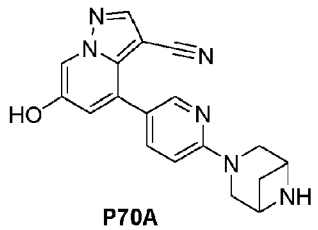
Intermediar P69



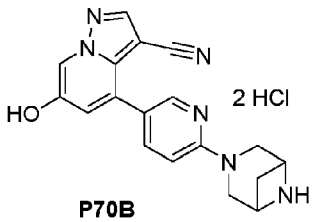
1-((3-Cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Intr-un vas de presiune, un amestec de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediar P61**; 1,44 g, 4,51 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (1,51 g, 6,76 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (260 mg, 0,225 mmol) in dioxan (50 mL) a fost tratat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (15 mL, 27 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 10 min, înainte de etanşarea vasului. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost diluat cu apă (75 mL), şi extras cu MTBE (3 x 75 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc/Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (370 mg, randament 25%). MS (apci) m/z = 336,1 (M+H).

Intermediar P70A: 4-(6-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril şi Intermediar P70B: diclorhidrat de 4-(6-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril



P70A

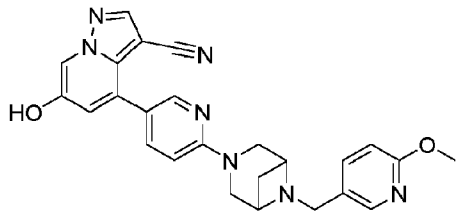


P70B

Etapa 1. Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P63;** 1,256 g, 4,941 mmol) şi 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (1,371 g, 6,917 mmol) in DMSO (6 mL) a fost tratată cu DIEA (1,721 mL, 9,881 mmol). Vasul de reacţie a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat 24 h la 60 °C. Suplimentar s-a introdus 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (0,586 g), şi amestecul de reacţie a fost agitat 72 h la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat în apă (60 mL), şi suspensia rezultată a fost filtrată în vid. Solidele au fost colectate, apoi dizolvate in EtOAc, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Separat, filtratul apos a fost re-extras cu DCM:iPrOH 4:1 (4x), şi extractele organice combinate au fost concentrate in vid. Reziduul brut şi solidele de la filtrare au fost ambele purificate prin cromatografie pe silice (utilizand 0-95% DCM:Acetonă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (1,0 g, randament 49%). MS (apci), m/z = 433,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril şi diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (1,0 g, 2,40 mmol) a fost dizolvată în TFA:DCM 1:1 (5 mL), diluată cu DCM (5 mL) şi agitată timp de 45 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat in vid, şi reziduul a fost partiţionat între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM:iPrOH 4:1 (3x), şi extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da **Intermediar P70A:** 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (322,9 mg, randament 40%). MS (apci), m/z = 333,1 (M+H). Separat, extractele $NaHCO_{3(aq)}$ au fost concentrate in vid, şi reziduul a fost dizolvat în DCM:iPrOH 4:1. Suspensia a fost filtrată în vid şi filtratul a fost uscat pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrat, şi concentrat in vid. Acest reziduu a fost dizolvat în MeOH şi tratat cu HCl concentrat (10 mL). Suspensia a fost filtrată, şi concentrată in vid pentru a îndepărta MeOH, înainte de diluare cu MeOH (10 mL) şi MTBE (40 mL). Suspensia rezultată a fost sonicată timp de în câteva minute, apoi filtrată. Solidele au fost clătite cu MTBE şi uscate in vid pentru a da **Intermediar P70B:** diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (450,7 mg, randament 46%). MS (apci), m/z = 333,2 (M+H).

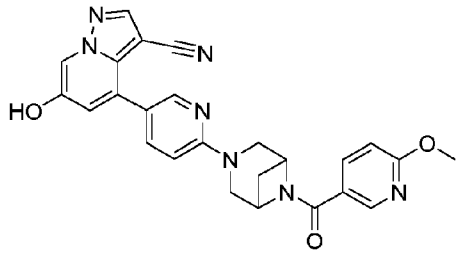
Intermediar P71



6-Hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P70B;** 322,9 mg, 0,9715 mmol) in DCM (10 mL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (137,1 mg, 1,943 mmol) şi 2 picături de acid acetic glacial. Amestecul a fost agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă apoi tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (514,8 mg, 2,429 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, înainte de introducere de 6-metoxinicotinaldehidă suplimentară (34 mg) şi $NaBH(AcO)_3$ (103 mg). Amestecul rezultat a fost agitat până când LCMS a indicat consumul de materie primă, înainte de concentrarea amestecului. Reziduul a fost diluat cu DCM:iPrOH 4:1 şi extras cu apă (2x). Extractele apoase combinate au fost re-extrase cu DCM:iPrOH 4:1 (3x). Extractele organice au fost combinate, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost diluată cu DCM:iPrOH 4:1 şi extrasă cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele apoase au fost spălate cu DCM:iPrOH 4:1 (3x), apoi extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (27,4 mg, randament 6%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Intermediar P72

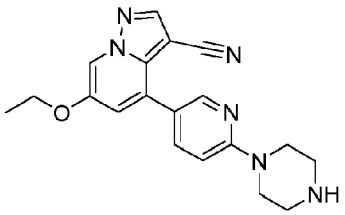


6-Hidroxi-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P70B;** 187,7 mg, 0,5647 mmol) in DCM (11,3 mL) a fost

tratată cu acid 2-metoxi-5-piridinăcarboxilic (86,48 mg, 0,5647 mmol), HATU (257,7 mg, 0,6776 mmol), şi DIEA (393,5 µL, 2,259 mmol). Amestecul rezultat a fost timp de 16 h la temperatura ambiantă, înainte de introducerea secvenţială de acid 2-metoxi-5-piridincarboxilic suplimentar (43,23 mg, 0,2824 mmol) şi DIEA (199 µL, 1,13 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc, şi spălat cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. Extractele organice au fost purificate direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH/DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (68,6 mg, randament 26%). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

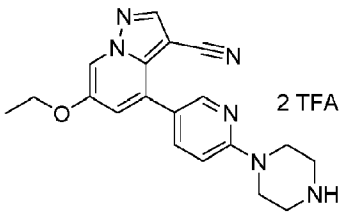
Intermediar P73



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

O soluţie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 255,7 mg, 0,9058 mmol) în DMSO (3,6 mL) a fost tratată cu 1-piperazincarboxilat de *terţ*-butil (337,4 mg, 1,812 mmol) şi DIEA (315,6 µL, 1,812 mmol), şi apoi agitată timp de 16 h la 90°C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, şi extras secvenţial cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost dizolvat în DCM:TFA 1:1 (5,0 mL). După agitare timp de 30 min la temperatura ambiantă, amestecul a fost concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate, dizolvate în DCM:iPrOH 4:1, şi apoi extrase cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (261,9 mg, randament 83%). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

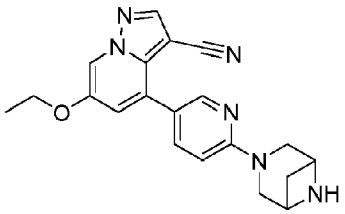
Intermediar P74



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 29**; 413 mg, 0,921 mmol) în DCM (8 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul a fost concentrat în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (randament cantitativ). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

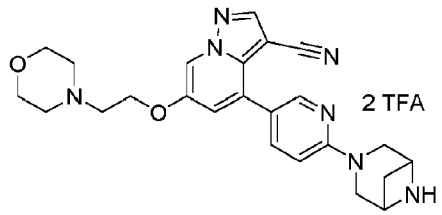
Intermediar P75



4-(6-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 347 mg, 1,23 mmol) şi 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (176,6 mg, 0,8908 mmol) în DMSO (0,8 mL) a fost tratat cu DIEA (221,7 µL, 1,273 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 3 zile la 60°C intr-un vas etanşat. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, şi extras cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice au fost apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in hexani ca gradient de eluent) pentru a da 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. Acest material a fost suspendat in DCM (1,0 mL), şi tratat cu TFA:DCM 1:1 (0,25 mL). După agitare timp de 7 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Reziduul a fost dizolvat în DCM:iPrOH 4:1, şi extras cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (67,1 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 361,2 (M+H).

Intermediar P76

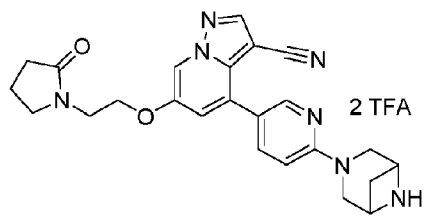


bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P4;** 350 mg, 0,809 mmol) în DMA (4046 µL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (336 mg, 2,43 mmol) şi 4-(2-cloroetil)morfolină (218 µL, 1,62 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 50 °C într-un vas etanşat. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu apă (10 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată în vid, clătind solidele cu apă (2 x 10 mL), apoi cu Et_2O (2 x 10 mL). Solidele au fost uscate in vid pentru a da compusul din titlu (380 mg, randament 86%). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 380 mg, 0,696 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 10 min la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (400 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 446,2 (M+H).

Intermediar P77



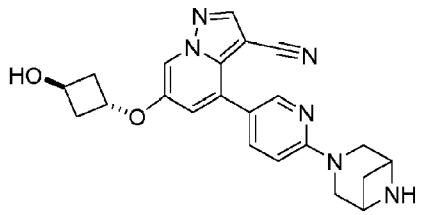
bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P64;** 115 mg, 0,315 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (93,6 mg, 0,472 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (218 mg, 1,57 mmol) în DMSO (630 µL) a fost agitat peste

noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între apă şi DCM apoi extras cu DCM (5x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (1x), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani apoi 0-10% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (85 mg, randament 30%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 85 mg, 0,094 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (63 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 444,2 (M+H).

Intermediar P78



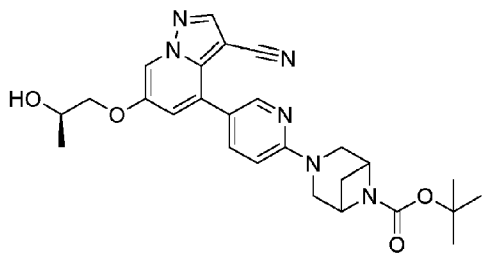
4-(6-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil.

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P65;** 50 mg, 0,15 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (0,046 g, 0,23 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (0,11 g, 0,77 mmol) in DMSO (0,25 mL) a fost agitat peste noapte la 85 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, diluat cu apă (1 mL), şi extras cu DCM (3 mL). Extractele organice au fost purificate prin cromatografie pe silice (utilizând 10% acetonă în DCM cu 0,05% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (56 mg, randament 61%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 56 mg, 0,095 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost tratată cu TFA (0,11 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. PH-ul reziduului a fost ajustat la pH 14 cu adăugare de NaOH 1 M. Amestecul apos a fost sărat cu NaCl solidă, apoi extras cu $CHCl_3$ (2 x 20 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (55 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Intermediar P79

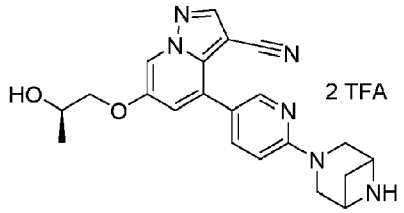


3-(5-(3-Ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil

Un amestec de (R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P66;** 100 mg, 0,320 mmol) ester *terţ*-butilic al acidului 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (95,2 mg, 0,480 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (443 mg, 3,20 mmol) in DMSO (1601 µL) a fost agitat timp de 3 zile la 80 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la

temperatura ambiantă, apoi diluat cu apă (10 mL), şi extras cu DCM (4 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (97 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

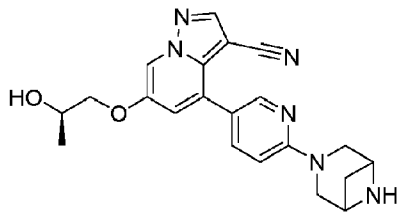
Intermediar P80



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

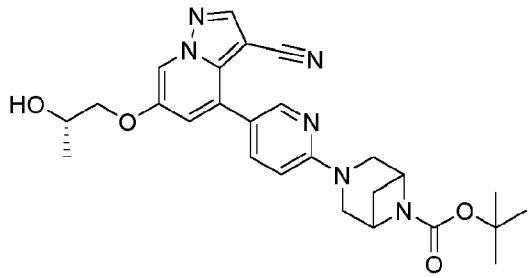
O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P79;** 97 mg, 0,20 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (122 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 391,15 (M+H).

Intermediar P81



4-(6-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P79;** 131 mg, 0,267 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (75 mg, randament 72%). MS (apci) m/z = 391,20 (M+H).

Intermediar P82

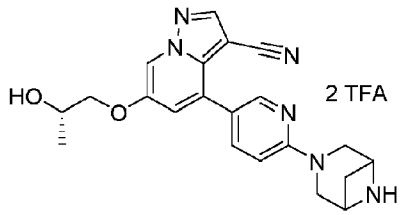


3-(5-(3-Ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil

Un amestec de (S)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P67;** 100 mg, 0,320 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (95,2 mg, 0,480 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (443 mg, 3,20 mmol) în DMSO (1601 µL) a fost agitat timp de 3 zile la 80 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu apă (10 mL) şi extras cu DCM (4 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% EtOAc in Hexani ca gradient de

eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (92 mg, randament 59%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

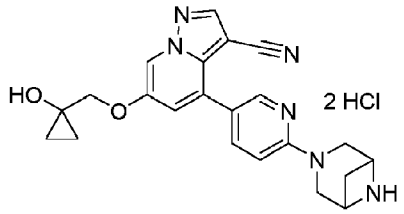
Intermediar P83



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P82;** 92 mg, 0,188 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (116 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 391,20 (M+H).

Intermediar P84

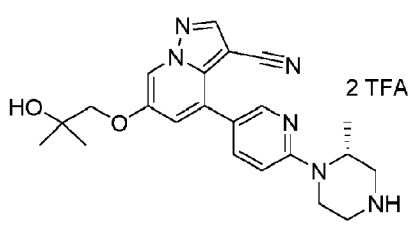


Diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-((1-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P68;** 292,6 mg, 0,6672 mmol) în DMSO (1,3 mL) a fost tratată cu ester *terţ*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (158,7 mg, 0,8006 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (922,0 mg, 6,672 mmol) şi agitată timp de 14 zile la 90 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu apă şi extras cu EtOAc (2x). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (3x) şi saramură (1x), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 5-95% DCM-Acetonă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur care a fost imediat dus la Etapa 2. MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; se asumă 0,6672 mmol) în DCM:TFA 1:1 (2 mL) a fost agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă, şi apoi concentrată in vid. Reziduul a fost dizolvat in HCl 6 M în iPrOH (4448 µL, 26,69 mmol), sonicat timp de câteva minute, apoi concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (121 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Intermediar P85

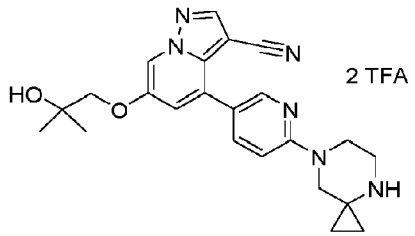


bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42;** 1,70 g, 8,55 mmol), (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (123 mg, 0,613 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (212 mg, 1,53 mmol) în DMSO (409 µL) a fost agitat 5 zile la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul care rezultă a fost diluat cu apă (5 mL) şi extras cu DCM (4 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (10 mg, randament 6%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 10 mg, 0,020 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (0,5 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (13 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Intermediar P86

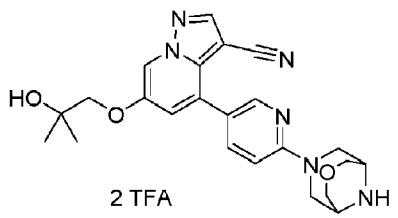


bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxilat de *terț*-butil. 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), 4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxilat de *terț*-butil (65 mg, 0,31 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (212 mg, 1,5 mmol) în DMSO (766 µL) a fost agitat 23 h la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul care rezultă a fost diluat cu apă (10 mL) şi extras cu DCM (4 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (69 mg, randament 87%). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 69 mg, 0,13 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (86 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

Intermediar P87

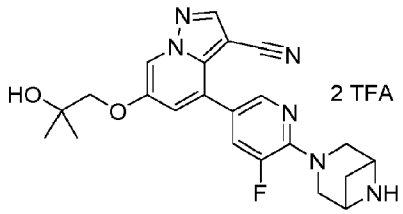


bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec 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), 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilat de *terț*-butil (105 mg, 0,460 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (127 mg, 0,919 mmol) in DMSO (409 µL) a fost agitat 48 h la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul care rezultă a fost diluat cu apă (10 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost colectate pentru a da compusul din titlu (160 mg, randament 98%). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 160 mg, 0,299 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (198 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

Intermediar P88

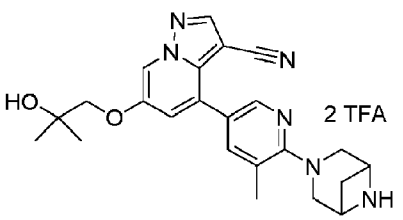


bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. Un amestec de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P41;** 15 mg, 0,049 mmol), acid (6-(6-(*terț*-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)boronic (**Intermediar R;** 20 mg, 0,059 mmol), $K_2CO_{3(s)}$ (68 mg, 0,49 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (5,7 mg, 0,005 mmol) în dioxan (250 µL) şi apă (200 µL) a fost purjat cu $Ar_{(g)}$. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 85 °C, apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (14 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 467,15 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 14 mg, 0,027 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (17 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 423,10 (M+H).

Intermediar P89



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

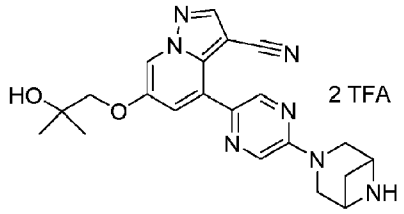
Etapa 1: Preparare de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril [001041] Intr-un vas de presiune, o soluţie de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P41;** 150 mg, 0,484 mmol) in dioxan (200 mL) a fost tratată secvenţial cu acid 2-fluoro-3-metilpiridin-5-boronic (112 mg, 0,725 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (55,9 mg, 0,0484 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (1209 µL, 2,42 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, vasul a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat peste noapte la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost partiţionată între DCM (10 mL) şi apă (10 mL), şi extrasă cu DCM (3x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (60 mg, randament 36%). MS (apci) m/z = 341,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 1; 60 mg, 0,18 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (70 mg, 0,35 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (244 mg, 1,8 mmol) în DMSO (881 µL) a fost agitată timp de 23 h la 80 °C. Suspensia rezultată a fost partiţionată între DCM (10 mL) şi apă (10 mL), şi extrasă cu DCM (3x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (8,4 mg, randament 9%). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Etapa 3: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 2; 8,4 mg, 0,016 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (10 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

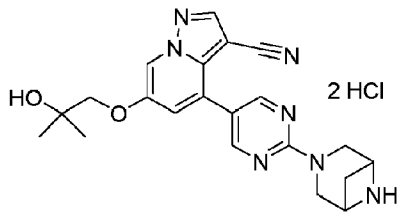
Intermediar P90



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P50,** Etapa 1; 20 mg, 0,040 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (25 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 406,15 (M+H).

Intermediar P91



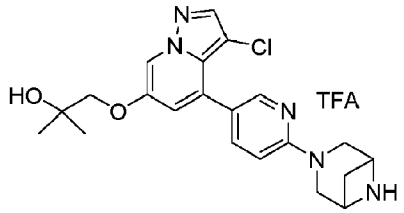
Diclorhidrat de 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. Intr-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P41;** 68 mg, 0,22 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar R21;** 88

mg, 0,22 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0,022 mmol) în dioxan (730 µL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 30 de secunde inainte de a introduce $K_2CO_{3(aq)}$ 2 M (420 µL, 0. 840 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de încă 2 min, înainte de etanşarea vasului. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 15% acetonă în DCM ca eluent) pentru a da compusul din titlu (53 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 450,2 (M+H); 406,2(des-Boc M).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 53 mg, 0,105 mmol) in DCM (0,5 mL) a fost tratată cu HCl 4 M în dioxan (524 µL, 2,10 mmol). Suspensia rezultată a fost diluată cu MeOH (250 µL), şi soluţia a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (54 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

Intermediar P92

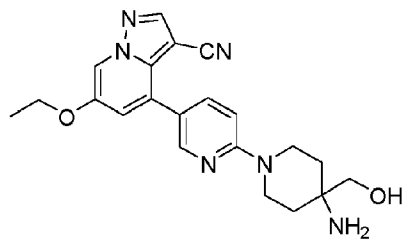


2,2,2-Trifluoroacetat de 1-((4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Etapa 1: Preparare de 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediar P69;** 258 mg, 0,768 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (229 mg, 1,15 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (425 mg, 3,07 mmol) in DMSO (1,5 mL) a fost agitat peste noapte la 90 °C intr-un vas etanşat. Amestecul de reacţie a fost tratat suplimentar cu 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (40 mg) şi $K_2CO_{3(s)}$ (100 mg), şi agitat peste noapte la 105 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu DCM/apă. Amestecul bifazic a fost spălat cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc/Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (330 mg, randament 84%). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 2,2,2-trifluoroacetat de 1-((4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. O soluţie de 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 330 mg, 0,642 mmol) în DCM (5 mL) a fost tratată cu TFA (1,5 mL). Amestecul rezultat a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (392 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

Intermediar P93



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

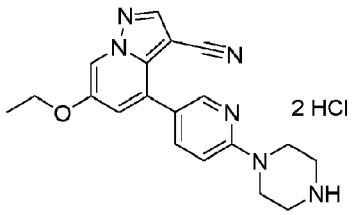
Etapa 1: Preparare de 4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil. La o soluţie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6,** 303,4 mg, 1,075 mmol) in DMSO (21,50

mL) s-a adăugat ester metilic al acidului 4-N-Boc-amino-piperidin-4-carboxilic (416,5 mg, 1,612 mmol) şi carbonat de potasiu (297,1 mg, 2,150 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la 110°C timp de 72 h. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru şi concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc in hexani ca gradient de eluent) 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).

Etapa 2: Preparare de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamat de *terţ*-butil. La o soluţie de borohidrură de litiu (0,0120 mL, 0,365 mmol) in THF (0,912 mL) s-a adăugat 4-((*terţ*-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 reacţie a fost agitat la rt timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid, şi reziduul a fost diluat cu EtOAc şi spălat cu saramură. Extractul organic a fost uscat pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru şi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (65,9 mg), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificări suplimentare. MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamat de *terţ*-butil (65,9 mg, 0,134 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (0,2 mL, 2,68 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la rt 30 min şi apoi concentrat în vid. Reziduul a fost preluat în DCM şi spălat cu saturată Na_2CO_3. Fracţiunea apoasă a fost extrasă cu DCM, şi extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (35,6 mg, randament 68%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Intermediar P94

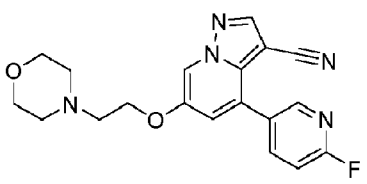


Diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 500 mg, 1,19 mmol) in DMF (3,96 mL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) şi iodoetan (143 µL, 1,78 mmol), apoi agitată timp de 18 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost turnat încet în apă (32 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 15 min. Suspensia a fost filtrată, solidele clătite cu apă (3 x 10 mL). După uscare la aer, solidele au fost colectate pentru a da compusul din titlu (530 mg, randament 99%). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

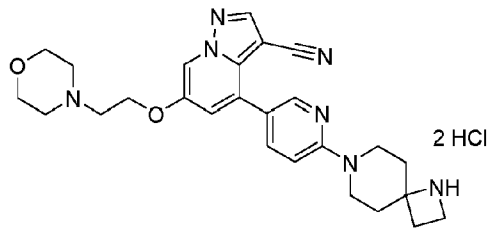
Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O suspensie de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 530 mg, 1,18 mmol) in MeOH (5,91 mL) a fost tratată în picătură cu HCl 5-6 N in iPrOH (4,73 mL, 23,6 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la temperatura ambiantă, şi apoi s-a introdus suplimentar HCl 5-6 N in iPrOH (4,73 mL, 23,6 mmol). După agitare timp de încă 24 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost filtrat în vid, solidele clătite secvenţial cu MeOH (3 x 1 mL) şi MTBE (3 x 10 mL). Solidele au fost uscate în vid, şi colectate pentru a da compusul din titlu (445 mg, randament 89%). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Intermediar P95

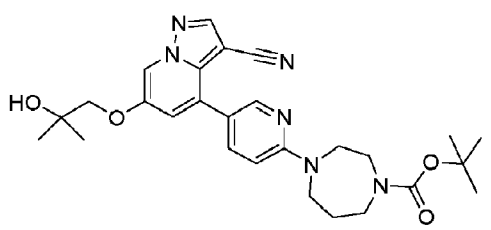


4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril
Metoda A.

Etapa 1: Preparare de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[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) şi 4-(2-cloroetil)morfolină (1,132 mL, 8,402 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la 50°C timp de 72 h. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost stins cu NaCl saturată$_{(aq)}$. 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^+).
Etapa 2: Preparare de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (0,83 g, 1,394 mmol) in 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), şi carbonat de potasiu apos (2,092 mL, 4,183 mmol). Amestecul de reacţie a fost barbotat cu argon şi agitat la 90°C timp de 16 h. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu MTBE şi spălat cu NaOH 1N. Fracţiunile apoase au fost extrase cu MTBE apoi ajustate la pH 4 cu HCl 4N. S-a adăugat NaCl saturată$_{(aq)}$ şi amestecul apos a fost extras cu DCM/IPA 4:1. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi 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).
Metoda B.
O suspensie de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P63;** 1,00 g, 3,93 mmol) în DMA (8 mL) a fost tratată secvenţial cu K_2CO_3 (1,63 g, 11,8 mmol) şi 4-(2-cloroetil)morfolină (883 mg, 5,90 mmol). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 19 h la 55 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL), şi extras cu DCM (3 x 30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 5-100% Acetonă/Hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (870 mg, randament 60%). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).
Intermediar P96



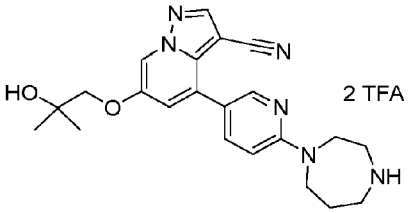
Diclorhidrat de 4-(6-(1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril
O soluţie de 7-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 535;** 625 mg, 1,09 mmol) in DCM (3 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 M în iPrOH (3,05 mL, 15,3 mmol), şi agitată timp de 3 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu MeOH (3 mL), şi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată, clătind solidele izolate cu Et_2O (5 x 1 mL). Filtratul a fost re-filtrat, şi solidele izolate au fost combinate şi uscate sub vid înaintat pentru a da compusul din titlu (532,3 mg, randament 89%). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).
Intermediar P97



4-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilat de *terț*-butil

Intr-o eprubetă de presiune etanşată, un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42;** 300 mg, 0,919 mmol), 1,4-diazepan-1-carboxilat de *terț*-butil (552 mg, 2,76 mmol) şi TEA (1,03 mL, 7,35 mmol) în DMSO (1,8 mL) a fost agitat peste noapte la 95 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi stins cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. După separarea fazelor, extractele apoase au fost spălate cu DCM suplimentar (3x). Extractele organice combinate au fost apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc/ Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (400 mg, randament 86%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

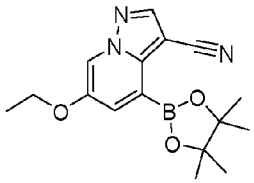
Intermediar P98



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P97;** 400 mg, 0,790 mmol) in DCM (2,0 mL) a fost tratată cu TFA (1,29 mL, 15,8 mmol), şi agitată timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (501 mg, randament 100%). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

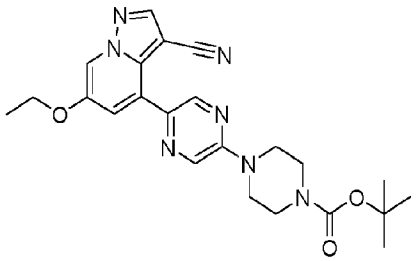
Intermediar P99



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

Intr-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P5;** 570 mg, 2,14 mmol), bis(pinacolato)diboron (5,44 g, 21,4 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (174 mg, 0,214 mmol), şi KOAc (1,05 g, 10,7 mmol) în dioxan (21,4 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, timp de 10 min. Vasul a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat peste noapte la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi filtrat prin hârtie GF/F. Filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat de două ori prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in EtOAc, apoi cu 0-100% Hexani in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu de puritate suficientă pentru utilizare în continuare (772 mg, randament cca 63% pe bază de puritate 55%). MS (apci) m/z = 314,1 (M+H).

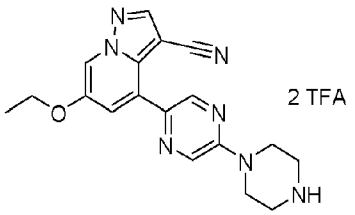
Intermediar P100



4-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-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 P99;** 40 mg, 0,13), 4-(5-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R23;** 38 mg, 0,13 mmol), $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (192 µL, 0,38 mmol), X-phos (12 mg, 0,026 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (5,8 mg, 0,0064 mmol) în dioxan (639 µL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 3 min, şi apoi vasul a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate secvenţial cu apă (2 x) şi saramură (1 x), şi apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 10-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (49 mg, randament 85%). MS (apci) m/z = 450,2 (M+H).

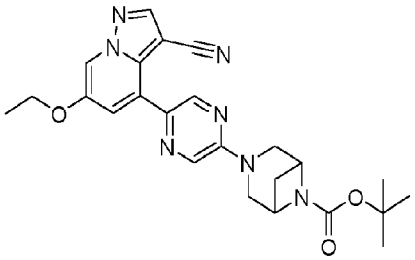
Intermediar P101



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 6-etoxi-4-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P100;** 27 mg, 0,060 mmol) în DCM (2,0 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL, 26,1 mmol), şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (35 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 350,2 (M+H).

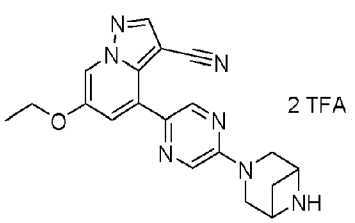
Intermediar P102



3-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-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 P99;** 150 mg, 0,479 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R15;** 149 mg, 0,479 mmol), $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (718 µL, 1,44 mmol), X-phos (45,7 mg, 0,0958 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (21,9 mg, 0,0239 mmol) in dioxan (2,40 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 3 min, şi apoi vasul a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (95 mg, randament 43%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

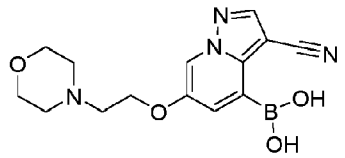
Intermediar P103



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P102;** 95 mg, 0,206 mmol) in DCM (1,0 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL, 13,1 mmol), şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu Et_2O (20 mL). Precipitatul rezultat a fost colectat, şi uscat în vid pentru a da compusul din titlu (100 mg, randament 82,4%). MS (apci) m/z = 362,1 (M+H).

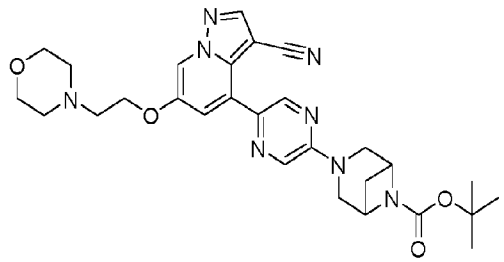
Intermediar P104



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

Intr-un vas de presiune, un amestec de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P95; Metodă A, Etapa 1;** 200 mg, 0,336 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,446 g, 5,694 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (46,4 mg, 0,0570 mmol) şi KOAc (167,7 mg, 1,709 mmol) in dioxan (3,36 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min. Vasul a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat peste noapte la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi filtrat prin hârtie GF/F. Filtratul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte 0-20% MeOH in DCM cu 2% NH_4OH, urmat de 98% MeOH cu 2% NH_4OH ca gradient al sistemului de eluent). Reziduul purificat a fost dizolvat în DCM (2 mL) şi triturat cu Et_2O (5 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost izolate pentu a da compusul din titlu pur (60 mg, randament 56%). MS (apci) m/z = 317,1 (M+H).

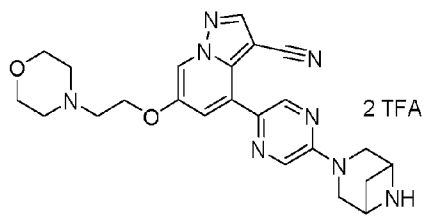
Intermediar P105



3-(5-(3-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil

Un amestec de acid (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)boronic (**Intermediar P104;** 60 mg, 0,190 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R15;** 61,9 mg, 0,199 mmol), X-phos (18,1 mg, 0,0380 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (8,69 mg, 0,00949 mmol) în dioxan (949 µL) a fost tratat cu $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (285 µL, 0,569 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, şi apoi vasul a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, şi filtrat prin hârtie GF/F. Filtratul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizând 10% MeOH în DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (18 mg, randament 17%). MS (apci) m/z = 547,3 (M+H).

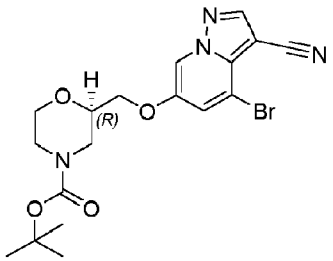
Intermediar P106



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P105;** 18 mg, 0,0329 mmol) în DCM (1,0 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL, 13,1 mmol), şi agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost azeotropizat cu Et_2O (3 x 5 mL) pentru a da compusul din titlu (22,2 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

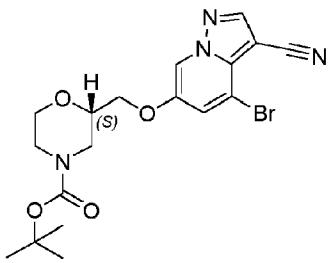
Intermediar P107



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

Un amestec de (R)- 2-(bromometil)morfolină-4-carboxilat de *terț*-butil (300 mg, 1,07 mmol) şi 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1;** 255 mg, 1,07 mmol) in DMA (2,14 mL) a fost tratat cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (1,05 g, 3,21 mmol), apoi agitat peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu DCM, şi spălat secvenţial cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice au fost concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (468 mg, randament cantitativ). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H,), 7,43 (d, 1H),7,24 (s, 1H), 7,24, 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

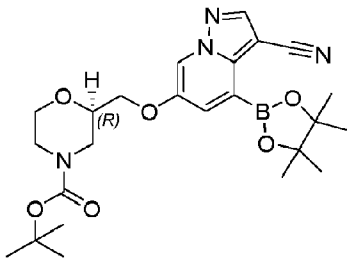
Intermediar P108



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

Compusul din titlu (468 mg, randament cantitativ) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris pentru sinteza de (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P107**), inlocuind (R)-2-(bromometil)morfolină-4-carboxilat de *terț*-butil cu (S)-2-(bromometil)morfolină-4-carboxilat de *terț*-butil. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H,), 7,43 (d, 1H),7,24 (s, 1H) 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

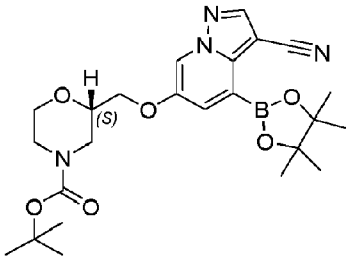
Intermediar P109



(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

Intr-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 P107;** 468 mg, 0,749 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,90 g, 7,49 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (61,0 mg, 0,0749 mmol) şi KOAc (368 mg, 3,75 mmol) in dioxan (7,49 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min. Vasul a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi filtrat prin hârtie GF/F. Filtratul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost triturat cu pentan. Suspensia în pentan a fost filtrată, şi solidele au fost izolate pentru a da compusul din titlu (200 mg, randament 80%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

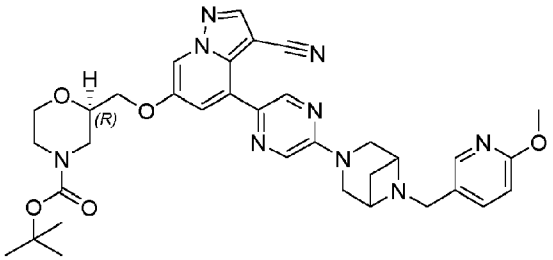
Intermediar P110



(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

Compusul din titlu (191 mg, randament 40%) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris 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 P109**), inlocuind (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatul de *terț*-butil (**Intermediar P107**) cu (S)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P108**). ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

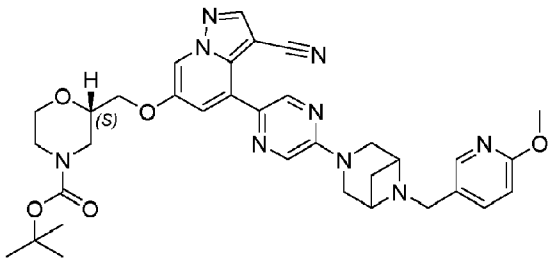
Intermediar P111



(2R)-2-(((3-Ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de *terț*-butil

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 P109;** 117 mg, 0,169 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R25;** 56 mg, 0,17 mmol) în dioxan (844 µL) a fost tratat cu $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (253 µL, 0,506 mmol), X-phos (16 mg, 0,34 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,084 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min, şi apoi vasul a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi spălat secvenţial cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice au fost concentrate în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% amestec de solvent DCM:MeOH 9:1 cu 1%NH_4OH in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (59,8 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 654,3 (M+H)

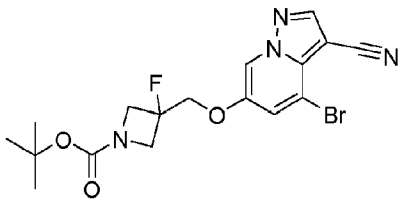
Intermediar P112



(2S)-2-(((3-Ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilat de *terț*-butil

Compusul din titlu (55,9 mg, randament 51%) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris pentru sinteza de (2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolină-4-carboxilatului de *terț*-butil (**Intermediar P111**), inlocuind (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 P109**) 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 P110**). ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

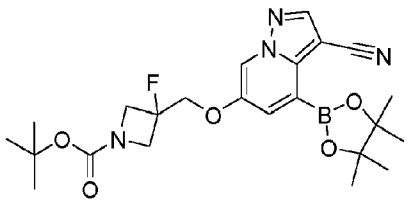
Intermediar P113



3-(((4-Bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terț*-butil

Un amestec de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1;** 591,9 mg, 2,486 mmol) in DMA (12,43 mL) a fost tratat cu $K_2CO_{3(s)}$ (1,031 g, 7,459 mmol) şi 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,0 g, 3,7 mmol), apoi agitat timp de 3 ore la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu saramură, şi suspensia rezultată a fost filtrată. Solidele izolate au fost spălate cu apă (5x). Filtratul a fost pus deoparte, şi solidele izolate au fost dizolvate în DCM. Soluţia DCM a fost concentrată în vid pentru a da compusul din titlu (553 mg). Filtratul a fost extras cu DCM:iPrOH 4:1 (4x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (2x), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da suplimentar compusul din titlu (500 mg). Solidele de la filtrare şi de la prelucrarea filtratului au fost combinate, şi uscate în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (1,033 g, randament 98%). MS (apci) m/z = 423 (M+H).

Intermediar P114

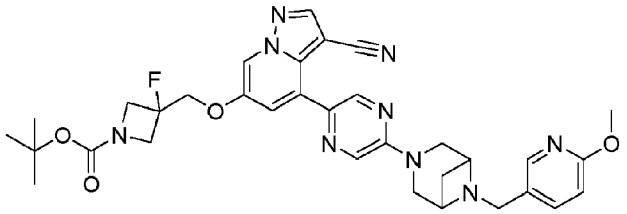


3-(((3-Ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terț*-butil

Intr-o eprubetă de presiune, o soluţie de 3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P113;** 200 mg, 0,470 mmol) în dioxan (3,14 mL) a fost tratată cu bis(pinacolato)diboron (239 mg, 0,941 mmol) şi KOAc (138 mg, 1,41 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, timp de 5 min, apoi s-a introdus $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (38,3 mg, 0,0470 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat timp de încă 5 min cu $Ar_{(g)}$, apoi vasul a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 80 °C, apoi

răcit la temperatura ambiantă, şi diluat cu pentan. Amestecul in pentan a fost filtrat prin hartie GF/F, apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu intr-un raport 1:1 cu bis(pinacolato)diboron (400 mg, randament cca. 90% pe bază de puritate 50%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,20 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 4,15 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 12H).

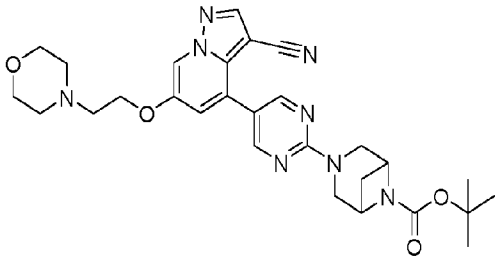
Intermediar P115



3-(((3-Ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terț*-butil

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 P114;** 75 mg, 0,16 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R25;** 70 mg, 0,11 mmol), X-phos (10 mg, 0,021 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (4,8 mg, 0,0053 mmol) în dioxan (529 µL) a fost tratat cu $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (159 µL, 0,320 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min, şi apoi vasul de reacţie a fost etanşat. Amestecul a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi spălat secvenţial cu apă şi saramură. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani apoi 0-10% MeOH cu 0,1% NH_4OH in EtOAc ca gradienţi de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (48 mg, randament 71%). MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

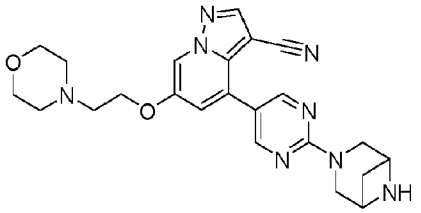
Intermediar P116



3-(5-(3-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil

Un amestec de 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R21**; 360 mg, 0,895 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (618 mg, 4,47 mmol) în dioxan (8,95 mL) şi apă (895 µL) a fost tratat cu 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P79, Etapa 1;** 314 mg, 0,895 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (103 mg, 0,0895 mmol). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ inainte de etanşarea vasului de reacţie. Amestecul a fost agitat timp de 16 h la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM:iPrOH 4:1 şi saramură. După separarea fazelor, extractele organice au fost spălate cu saramură suplimentară (2x), şi apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani apoi 0-20% MeOH in EtOAc ca gradienţi de eluen) pentru a da compusul din titlu pur (336 mg, randament 69%). MS (apci) m/z = 491,2 (M-tBu).

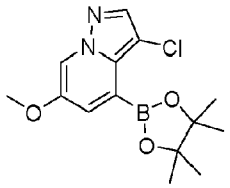
Intermediar P117



4-(2-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P116;** 336 mg, 0,615 mmol) în DCM (2,05 mL) a fost tratată cu TFA (474 µL, 6,15 mmol), şi agitată timp de 5 ore la temperatura ambiantă. S-a introdus TFA suplimentar (2 mL, 26,1 mmol), şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de încă 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost neutralizat cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (30 mL), şi amestecul bifazic a fost extras cu DCM: iPrOH 4:1. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (236 mg, randament 86%). MS (apci) m/z = 447,3 (M+H).

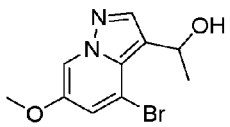
Intermediar P118



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 P62, Etapa 1;** 152mg, 0,581mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (23,7 mg, 0,029 mmol), KOAc (285 mg, 2,91 mmol) şi bis(pinacolato)diboron (443mg, 1,74 mmol) în dioxan (5,8 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$. Vasul de reacţie a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat timp de 2 ore 15 min la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost filtrat prin Celite®. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (102 mg, 57%). MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

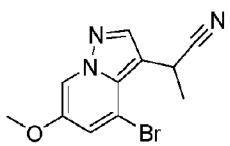
Intermediar P119



1-(4-Bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)etan-1-ol

O suspensie rece (0 °C) de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehidă (**Intermediar P1, Partea B, Etapa 4;** 128 mg, 0,502 mmol) în THF (5,02 mL) a fost tratată în picătură cu soluţie de CH_3MgBr 3 M in Et_2O (201 µL, 0,602 mmol). După adăugarea CH_3MgBr, amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă înainte de stingere cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. Amestecul bifazic a fost concentrat în vid pentru a îndepărta solvenţii organici. Suspensia reziduală apoasă a fost filtrată, clătită cu apă. Solidele au fost colectate şi uscate în vid pentru a da compusul din titlu (130 mg, randament 96%). MS (apci) m/z = 272,9 (M+H).

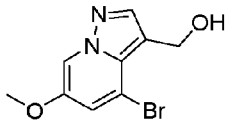
Intermediar P120



2-(4-Bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propannitril

O soluţie rece (0 °C) de TMSCN (243 µL, 1,81 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată secvenţial cu BF_3•Et_2O (172 µL, 1,36 mmol), şi 1-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)etan-1-ol (**Intermediar P119;** 123 mg, 0,454 mmol) in DCM (2 mL). Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat timp de încă 2 h la temperatura ambiantă înainte de stingere cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Amestecul bifazic rezultat a fost extras cu DCM, şi extractele organice au fost concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-25% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (70 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 282,0 (M+H).

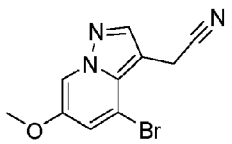
Intermediar P121



(4-Bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol

O suspensie de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehidă (**Intermediar P1, Partea B, Etapa 4;** 1,10 g, 4,31 mmol) in MeOH (21,6 mL) şi THF (21,6 mL) a fost tratată cu $NaBH_4$ (163 mg, 4,31 mmol), apoi agitată timp de 20 h la temperatura ambiantă. S-a introdus suplimentar $NaBH_4$ (163 mg, 4,31 mmol), şi amestecul a fost agitat timp de încă 2 h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost suspendat în apă (50 mL). Suspensia apoasă rezultată a fost filtrată, clătită cu apă. Solidele au fost colectate şi uscate în vid pentru a da compusul din titlu (1,05 g, randament 95%). MS (apci) m/z = 259,1 (M+H).

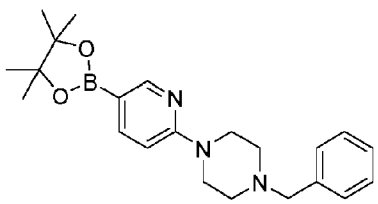
Intermediar P122



2-(4-Bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetonitril

O soluţie rece (0 °C) de TMSCN (323 µL, 2,41 mmol) în DCM (3 mL) a fost tratată secvenţial cu BF_3•Et_2O (229 µL, 1,81 mmol), şi (4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol (**Intermediar P121;** 155 mg, 0,603 mmol). Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat timp de încă 2 h la temperatura ambiantă înainte de stingere cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Amestecul bifazic rezultat a fost extras cu DCM, şi extractele organice au fost concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-30% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (43 mg, randament 27%). MS (apci) m/z = 268,0 (M+H).

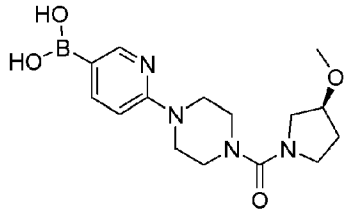
Intermediar R1



1-Benzil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină

O soluţie de clorhidrat de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină (1,00 g, 3,07 mmol) în DMF (5 mL) a fost tratată cu (bromometil)benzen (0,438 mL, 3,69 mmol) şi TEA (1,28 mL, 9,21 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul a fost tratat cu apă şi sonicat timp de 10 min. Suspensia albă rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost spălate cu apă şi hexani pentru a da compusul din titlu (0,84 g, randament 72%). MS (apci) m/z = 298,1 ($B(OH)_2$M+H).

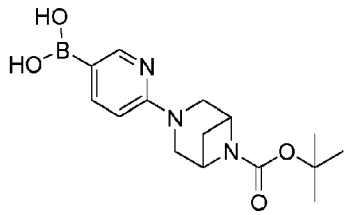
Intermediar R2



Acid (S)-(6-(4-(3-metoxipirolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)boronic

O soluţie de acid (6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)boronic (1,5 g, 7,25 mmol) in DMA (36,2 mL, 7,25 mmol) a fost tratată cu DIEA (5,05 mL, 29,0 mmol), şi lăsată să se agite timp de 20 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat cu cloroformiat de 4-nitrofenil (2,92 g, 14,5 mmol), şi lăsat să se agite peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost apoi tratat cu DIEA (5 mL, 29,0 mmol) şi (S)-3-metoxipirolidină (3,66 g, 36,2 mmol) şi lăsat să se agite timp de 3 zile la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu 20% MeOH/DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (0-40% ACN/H_2O). Produsul izolat a fost apoi preluat în MeOH şi încărcat pe o coloană SCX Isolute®. Coloana a fost suflată cu MeOH (2 volume coloană) şi apoi cu NH_4OH 4 N in MeOH pentru a furniza compusul din titlu pur (1,0 g, randament 41%). MS (apci) m/z = 335,1 (M+H).

Intermediar R4



Acid (6-(6-(*terţ*-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)boronic

Metoda 1:

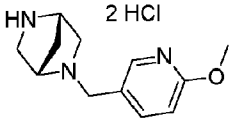
Etapa 1: Preparare de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil. O suspensie de ester *terţ*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (1,046 g, 5,27 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridină (919 mg, 5,22 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (3,61 g, 26,1 mmol) în DMSO (5,22 mL) a fost agitată 1 zi la 90°C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între EtOAc şi apă. Extractele organice au fost spălate suplimentar cu apă, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Purificarea reziduului brut prin cromatografie pe silice (0-50% Hexani/EtOAc ca gradient de eluent) a furnizat compusul din titlu (1,80 g, randament 97%). MS (apci) m/z = 354,0 (M+1), 356,1 (M+2).

Etapa 2: Preparare de acid (6-(6-(*terţ*-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)boronic. Un amestec de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (1,80 g, 5,08 mmol), bis(pinacolato)diboron (3,87 g, 15,2 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (414 mg, 0,508 mmol), şi KOAc (1,50 g, 15,2 mmol) în dioxan (5,75 mL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$, apoi agitat timp de 3 ore la 80 °C. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM şi spălat cu apă. Extractele apoase au fost spălate cu DCM. Toate extractele DCM au fost combinate şi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost sonicat cu hexani (200 mL) şi eter (50 mL) timp de 5 min, şi suspensia gri rezultată a fost filtrată. Solidele colectate au fost triturate cu MeOH, şi suspensia rezultată a fost filtrată pentru a da compusul din titlu ca solid alb (840 mg, randament 52%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Metoda 2:

Preparare de acid (6-(6-(*terţ*-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)boronic. O suspensie de ester *terţ*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (182 mg, 0,918 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (819 mg, 3,67 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (634 mg, 4,59 mmol) în DMSO (918 µL) a fost încălzită la 90 °C, apoi tratată cu apă (5 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la 90 °C, apoi răcit la temperatura ambiantă şi filtrat pentru a furniza compusul din titlu pur (1,0 g, randament 41%). MS (apci) m/z = 320,1 (M+H).

Intermediar R5

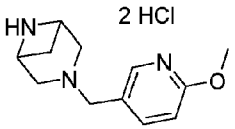


Diclorhidrat de (1S,4S)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan

Etapa 1: Preparare de (1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil. O soluție de (1S,4S)-(-)-2,5-diazabiciclo(2,2,1)heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (500 mg, 2,52 mmol) în DCE (12,6 mL) a fost tratată secvențial cu 6-metoxinicotinaldehidă (691,7 mg, 5,044 mmol) și $NaBH(AcO)_3$ (1,60 g, 7,57 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (725,4 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de (1S,4S)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan. O soluție de (1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (725,4 mg, 2,271 mmol) in DCM (5 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (5 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă apoi concentrat in vid, azeotropizand cu toluen (3 x 3 mL), pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (663,6 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

Intermediar R6

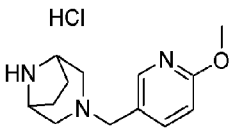


Diclorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan

Etapa 1: Preparare de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil. O soluție de ester *terț*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (250 mg, 1,26 mmol) în DCE (6,31 mL) a fost tratată secvențial cu 6-metoxinicotinaldehidă (346 mg, 2,52 mmol) și $NaBH(AcO)_3$ (802 mg, 3,78 mmol). Amestecul a fost agitat 5 h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% [4:1 DCM:MeOH cu 2% NH_4OH] in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu cu puritate suficientă pentru utilizare ulterioară (420 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan. O soluție de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (etapa 1; 420 mg, 1,31 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (4 mL). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Precipitatul rezultat a fost filtrat pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare diclorhidrat (341 mg, randament 93%). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

Intermediar R7



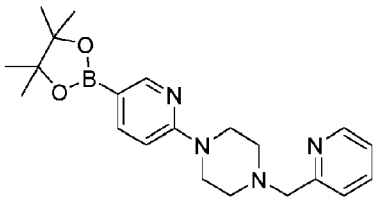
Clorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan

Etapa 1: Preparare de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de *terț*-butil. O soluție de 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de *terț*-butil (1,0 g, 4,71 mmol) in DCE (23,6 mL) a fost tratată secvențial cu 6-metoxinicotinaldehidă (711 mg, 5,18 mmol) și $NaBH(AcO)_3$ (1,50 g, 7,07 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 1 zi la temperatura ambiantă, apoi s-au adăugat suplimentar 6-metoxinicotinaldehidă (711 mg, 5,18 mmol) și $NaBH(AcO)_3$ (1,50 g, 7,07 mmol). După agitare timp de 1 zi la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100%

EtOAc/ Hexani ca gradient de eluent pentru a da compusul din titlu cu puritate suficientă pentru utilizare ulterioară (1,50 g, randament 96%). MS (apci) m/z = 334,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de clorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan. O soluţie de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de *terţ*-butil (1,5 g, 4,50 mmol) în HCl 6 N în iPrOH (15 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare clorhidrat (1,15 g, randament 95%). MS (apci) m/z = 234,1 (M+H).

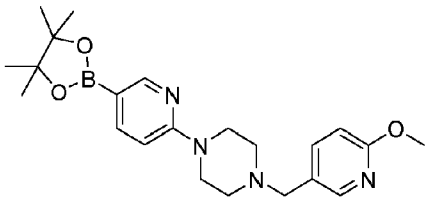
Intermediar R9



1-(Piridin-2-ilmetil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină

O suspensie de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină (1,00 g, 3,46 mmol) în DMF (5 mL) a fost tratată cu picolinaldehidă (0,556 g, 5,19 mmol), $Me_4N(AcO)_3BH$ (1,82 g, 6,92 mmol) şi TEA (1,45 mL, 10,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă înainte de stingere cu apă. Suspensia stinsă a fost filtrată, şi solidele colectate au fost spălate cu apă şi hexani pentru a da compusul din titlu (500 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 299,1 ($B(OH)_2$M+H).

Intermediar R10

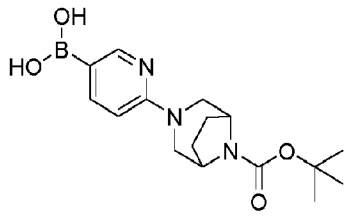


1-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină

Etapa 1: Purificarea 6-metoxinicotinaldehidei comerciale 97% pură. O suspensie de 6-metoxinicotinaldehidă comercială 97% (200 g, 1458,4 mmol) în hexani (750 mL) a fost încălzită cu un pistol de încălzire pentru a dizolva majoritatea solidelor. Soluţia fierbinte rezultată conţinând solid portocaliu a fost filtrată printr-o pâlnie de filtru preîncălzită într-un flacon preîncălzit. Filtratul fierbinte a fost agitat şi lăsat să se răcească încet la temperatura ambiantă. Soluţia la temperatura camerei fost lăsată să stea timp de 2 zile la temperatura camerei. Suspensia rezultată a fost filtrată şi solidul colectat a fost spălat cu hexani pentru a furniza compusul din titlu pur (163,93 g, recuperare 82%).

Etapa 2: Preparare de 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină. Un amestec de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină (5 g, 17,3 mmol) şi 6-metoxinicotinaldehidă (2,85 g, 20,7 mmol) în DCE (85 mL) a fost tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (7,3 g, 35 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă, apoi concentrat în vid la jumătate din volumul iniţial (aproximativ 40 mL). Amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc, apoi spălat cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (4,86 mg, randament 69%). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

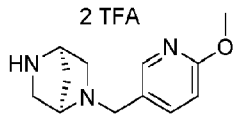
Intermediar R11



Acid (6-(8-(*terț*-butoxicarbonil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il)piridin-3-il)boronic

O suspensie de clorhidrat de 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de *terț*-butil (153 mg, 0,616 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (125 mg, 0,560 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (387 mg, 2,80 mmol) în DMSO (5 mL) a fost agitată timp de 1 zi la 90 °C, apoi răcită la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost colectate pentru a furniza compusul din titlu pur (55 mg, randament 30%). MS (apci) m/z = 334,2 (M+H).

Intermediar R12

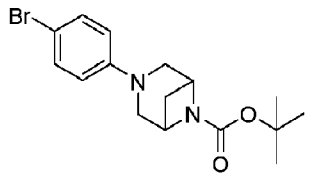


bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de (1R,4R)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan

Etapa 1: Preparare de (1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie de ester *terț*-butilic al acidului (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilic (250 mg, 1,26 mmol) în DCE (6,31 mL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (346 mg, 2,52 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (802 mg, 3,78 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (20 mg, randament 5%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (1R,4R)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan. O soluţie de (1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (20 mg, 0,063 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (0,5 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu ca sare bis-trifluoroacetat (28 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

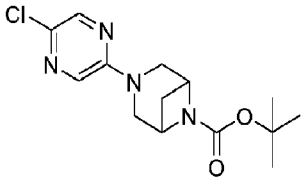
Intermediar R14



3-(4-Bromofenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil

Un amestec de 1-bromo-4-iodobenzen (0,500 g, 1,77 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (0,491 g, 2,47 mmol), $Cs_2CO_{3(s)}$ (1,15 g, 3,53 mmol), CuI (16,8 mg, 0,0884 mmol) şi 2-izobutirilciclohexan-1-onă (59,5 mg, 0,353 mmol) în DMF (1,5 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 5 min, apoi agitat timp de 4 zile la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost tratat suplimentar cu CuI (16,8 mg, 0,0884 mmol), apoi barbotat cu $Ar_{(g)}$ timp de 5 min şi agitat la 35 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost partiţionat între saramură şi MTBE. Stratul organic a fost separat şi spălat suplimentar cu saramură şi $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. Extractele apoase au fost combinate şi re-extrase cu MTBE. Extractele MTBE au fost combinate, apoi uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (DCM ca eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (190 mg, randament 30%). MS (apci) m/z = 353,0 (M+1); 355,1 (M+2) cu Br tipar.

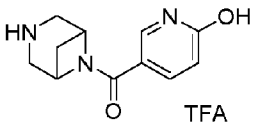
Intermediar R15



3-(5-Cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil

Un amestec de 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (266 mg, 1,34 mmol), 2,5-dicloropirazină (260 mg, 1,74 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (927 mg, 6,71 mmol) in DMSO (1,5 mL) a fost agitat timp de 2 ore la 80 °C, apoi peste noapte la 85 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu apă şi agitat energic până când exotermicitatea care a urmat s-a disipat. Amestecul apos a fost extras cu Et_2O, şi amestecul bifazic a fost filtrat şi separat. Faza apoasă a fost extrasă cu DCM, şi extractele Et_2O şi DCM au fost combinate. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (10% EtOAc in DCM cu 0,05% NH_4OH ca eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (286 mg, randament 69%). MS (apci) m/z = 311,0 (M+1); 313,2 (M+2) cu Cl tipar.

Intermediar R16

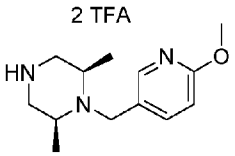


2,2,2-Trifluoroacetat de (3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanonă

Etapa 1: Preparare de 6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilat de *terț*-butil. O suspensie de 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilat de *terț*-butil (0,363 g, 1,83 mmol), acid 6-hidroxinicotinic (0,382 g, 2,75 mmol), N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (1,59 ml, 9,15 mmol), şi HATU (0,766 g, 2,01 mmol) în DMF (2 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM şi apă. Suspensia rezultată a fost filtrată pentru a da compusul din titlu ca solid (250 mg, randament 43%).

Etapa 2: Preparare de 2,2,2-trifluoroacetat de (3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanonă. O soluţie de 6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 250 mg, 0,783 mmol) în DCM (7,83 mL) a fost tratată cu TFA (1,20 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, apoi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu presupunand randament cantitativ.

Intermediar R17



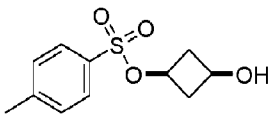
bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de (2R,6S)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazină

Etapa 1: Preparare de (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie de (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (50 mg, 0,23 mmol) in DCE (1,17 mL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (64 mg, 0,47 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (148 mg, 0,70 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat in vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizând un gradient de 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (26 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 336,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat de (2S,6R)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazină). O soluţie de (3S,5R)-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (26 mg, 0,078 mmol) a fost dizolvată în 1 mL DCM şi tratată cu TFA (1 mL), apoi agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în

vid pentru a furniza compusul din titlu pur (36 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 336,2 (M+H).

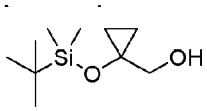
Intermediar R18



4-Metilbenzensulfonat de (1s,3s)-3-hidroxiciclobutil

O soluţie de pivalat de (1s,3s)-3-(tosiloxi)ciclobutil (3,5 g, 10,7 mmol) in DCM (20 mL) a fost răcită la -78 °C, apoi tratată încet cu DIBAL-H (25 g% in toluen, 12,6 mL, 18,8 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la -78 °C. Amestecul a fost stins adăugând încet $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ la -78 °C, şi apoi lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid şi solidele au fost spălate cu minimum de MTBE. Filtratul rezultat a fost concentrat in vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (30% EtOAc in hexani) pentru a furniza compusul din titlu (1,54 g, randament 59%). ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 4,37-4,44 (m, 1 H), 3,86-3,94 (m, 1 H), 2,66-2,73 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,08-2,15 (m, 2 H), 1,78 (d, 1 H).

Intermediar R19

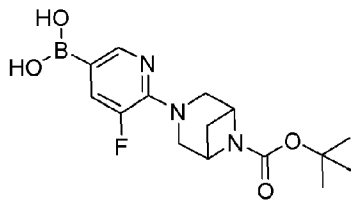


(1-((*terţ*-Butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol

Etapa 1: Preparare de 1-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropan-1-carboxilat de metil. O soluţie de 1-hidroxi-1-ciclopropan carboxilat de metil (2,03 g, 17,5 mmol) in DMF (35 mL) a fost tratată secvenţial cu imidazol (1,19 g, 17,5 mmol) şi clorură de *terţ*-butildimetilsilil (2,77 g, 18,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 60 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă, şi extras cu Et_2O (2x). Extractele organice au fost spălate cu apă (3x) şi saramură (1x), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (3,45 g, randament 86%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,71 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

Etapa 2: Preparare de ((1-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol. O soluţie de 1-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropan-1-carboxilat de metil (Etapa 1; 3,45 g, 15,0 mmol) in THF (150 mL) a fost răcită la 0 °C, apoi tratată încet cu 25 g% DIBAL-H in toluen (25,2 mL, 37,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul a fost răcit la 0 °C, şi stins adăugând încet L(+)-tartrat de sodiu şi potasiu tetrahidrat apos 0,5 M (Sare Rochelle; 50 mL). Amestecul stins a fost diluat cu Et_2O, şi agitat timp de 15 min la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid, şi solidele au fost spălate cu Et_2O minim. Filtratul a fost spălat cu apă (1x) şi saramură (1x), apoi uscat pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrat şi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (1,71 mg, randament 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,55-3,54 (d, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,12 (s, 6H).

Intermediar R20

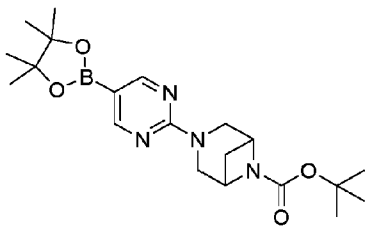


Acid (6-(6-(*terţ*-butoxicarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)boronic

O soluţie de acid (5,6-difluoropiridin-3-il)boronic (20 mg, 0,13 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (50 mg, 0,25 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (174 mg, 1,3 mmol) în dioxan (629 µL) a fost agitată timp de 3 zile la 80°C. Amestecul de reacţie a fost

concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu (20 mg, randament cantitativ) de puritate suficientă pentru utilizare fără purificare suplimentară. MS (apci) m/z =338,1 (M+H).

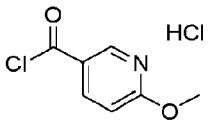
Intermediar R21



3-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil

Un amestec de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidină (0,311 g, 1,39 mmol), 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (0,303 g, 1,53 mmol) şi DIEA (0,484 mL, 2,78 mmol) in DMF (9,25 mL) a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost prelucrat cu EtOAc şi apă. Stratul organic a fost spălat cu apă şi saramură, apoi uscat (Na_2SO_4), filtrat şi concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (10-90% EtOAc in hexani) pentru a da compusul din titlu (68 mg, randament 12%).

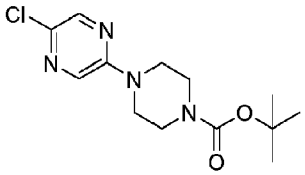
Intermediar R22



Clorhidrat de clorură de 6-metoxinicotinoil

O suspensie de acid 6-metoxinicotinic (18 mg, 0,12 mmol) in $SOCl_2$ (1 mL, 0,12 mmol) a fost agitată timp de 30 min la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, soluţia a fost concentrată în vid pentru a da compusul din titlu brut, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentarăs.

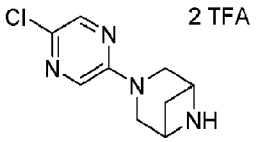
Intermediar R23



4-(5-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil

O soluţie de 2,5-dicloropirazină (1,03 g, 6,91 mmol) în DMSO (10 mL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (2,867 g, 20,74 mmol) şi piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,288 g, 6,914 mmol), apoi agitată peste noapte la 75 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost partiţionat între EtOAc (10 mL) şi apă (20 mL). După separarea fazelor, extractele organice au fost concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu (1,928 g, randament 93%). MS (apci) m/z = 199,1 (M-Boc). ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 3,56 (s, 8H), 1,48 (s, 9H).

Intermediar R24

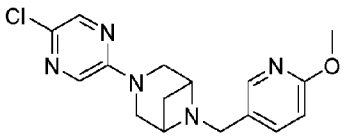


bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan

Un amestec de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar R15;** 300 mg, 0,965 mmol) in DCM (3,0 mL) a fost tratat cu TFA (3,0 mL, 39 mmol), şi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu Et_2O

(20 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele izolate au fost uscate sub vid înaintat pentru a da compusul din titlu (284 mg, randament 67%). MS (apci) m/z = 211,1 (M+H).

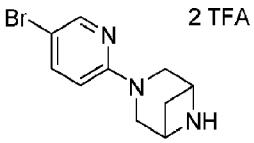
Intermediar R25



3-(5-Cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R24;** 284 mg, 0,647 mmol) in DCM (6,47 mL) a fost tratată cu 6-metoxinicotinaldehidă (266 mg, 1,94 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (686 mg, 3,24 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi stins cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. După separarea fazelor printr-o frită PS extractele organice cu DCM au fost concentrate în vid pentru a da compusul din titlu brut, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificări suplimentare presupunând randament cantitativ. MS (apci) m/z = 298,1 (M-Cl).

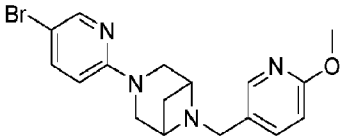
Intermediar R26



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan

Un amestec de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar R4, Etapa 1, Metoda 1;** 470 mg, 1,3 mmol), in DCM (2,0 mL) a fost tratat cu TFA (2,0 mL, 26,1 mmol), şi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (478 mg, randament 75%). MS (apci) m/z = 256,0 (M+H).

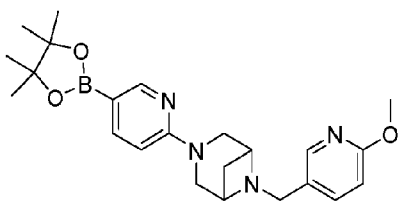
Intermediar R27



3-(5-Bromopiridin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R26;** 478 mg, 1,3 mmol) şi 6-metoxinicotinaldehidă (267 mg, 1,95 mmol) in DCM (10 mL) a fost tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (551 mg, 2,60 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă înainte de a se introduce TEA (544 µL, 3,90 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost stins cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, şi apoi amestecul bifazic a fost extras cu DCM. Extractele organice au fost concentrate în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (163 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 377,1 (M+H).

Intermediar R28

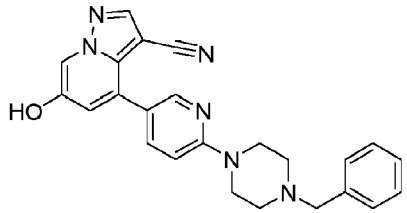


6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan

Un amestec de 3-(5-bromopiridin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R27;** 150 mg, 0,400), bis(pinacolato)diboron (305 mg, 1,20 mmol), *$PdCl_2(dppf)$•CH_2Cl_2* (32,6 mg, 0,0400 mmol) şi KOAc (118 mg, 1,20 mmol) in dioxan (4,00 mL) a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, apoi agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, apoi filtrat. Filtratul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% Hexani:EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (118 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 341,2 (acid boronic corespunzător M+H).

Prepararea Exemplelor de sinteză

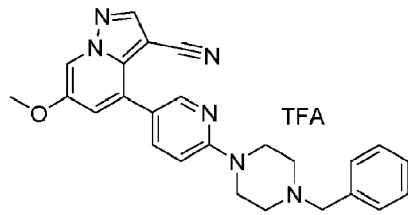
Exemplul 1



4-(6-(Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Intr-un vas de presiune, 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1**; 0,25 g, 1,05 mmol), 1-benzil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazină (**Intermediar R1;** 0,478 g, 1,26 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,121 g, 0,105 mmol) au fost suspendate in $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (2,63 mL, 5,25 mmol) şi 1,4-dioxan (2 mL). Amestecul rezultat a fost barbotat cu $N_{2(g)}$. Vasul a fost etanşat, şi amestecul a fost agitat timp de 5 ore la 100 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei, şi apoi tratat cu apă (10 mL). Amestecul bifazic rezultat a fost extras cu câteva porţii de DCM într-o frită PS. Extractele organice combinate au fost concentrate in vid, şi apoi purificate prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (262,5 mg, randament 61%). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

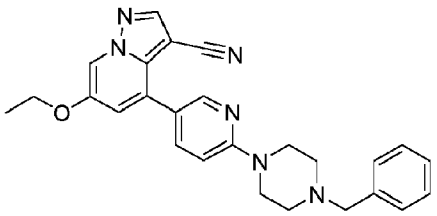
Exemplul 2



2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P2;** 25 mg, 0,075 mmol) în DMA (750 µL) a fost tratată cu TEA (78 µL, 0,45 mmol) şi (bromometil)benzen (18 µL, 0,15 mmol), şi lăsată să se agite peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (11,9 mg, randament 37%). MS (apci) m/z = 425,2 (M+H).

Exemplul 3

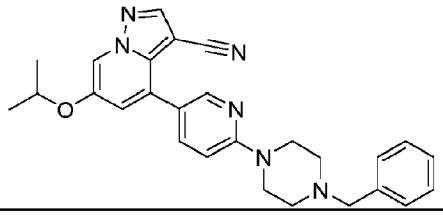
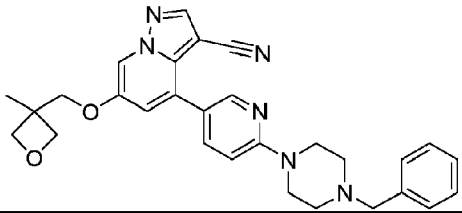
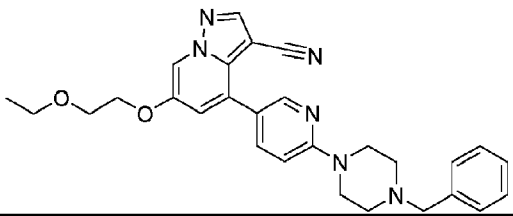
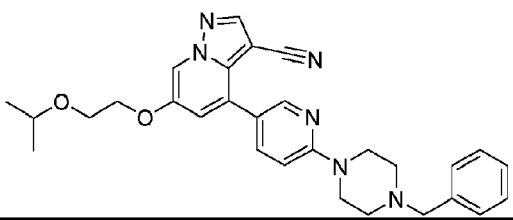


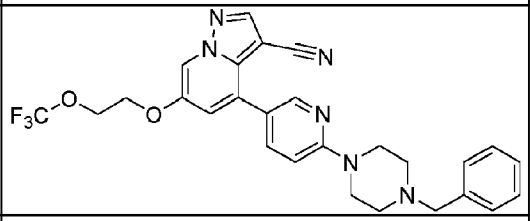
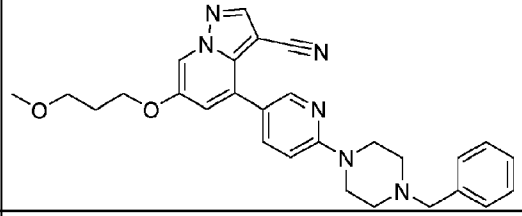
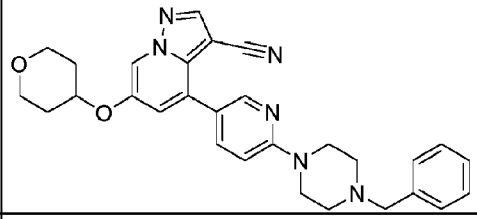
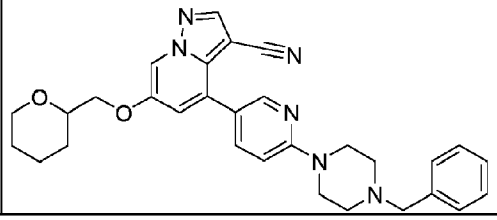
4-(6-(4-Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 1;** 30 mg, 0,0731 mmol) în DMF (500 µL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (20,2 mg, 0,146 mmol) şi bromoetan (10,9 µL, 0,146 mmol), şi apoi agitată 16 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (10-100% ACN/H_2O ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (11,0 mg, randament 34%). MS (apci) m/z = 439,2 (M+H).

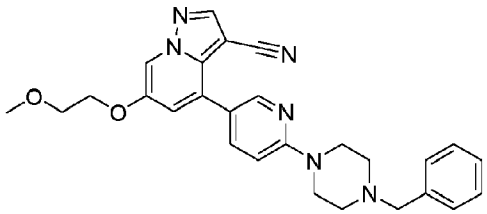
Compuşii în Tabelul **A** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **3,** înlocuind bromoetanul cu halogenura de alchil adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare din compuşii din titlu au fost izolaţi curaţi după cromatografie cu fază inversă C18 utilizând un gradient adecvat. Unde s-a notat (*) impurităţile colorate persistent au fost indepărtate prin dizolvare secvenţială în DCM, tratare cu cărbune activ, filtrare prin Celite şi concentrare in vid.

Tabelul A

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
4		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-izopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	453,2 (M+H)
5		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	495,2 (M+H)
6		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-etoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)
7		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-izopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	497,2 (M+H)
8		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-	523,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		carbonitril	
9		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)
10		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	495,2 (M+H)
11		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	509,2 (M+H)

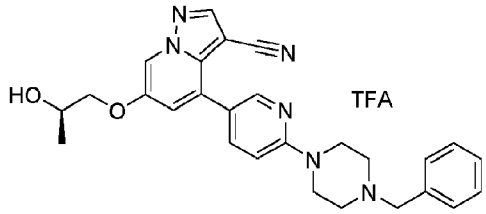
Exemplul 12



4-(6-(4-Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 1;** 32,3 mg, 0,0787 mmol) în DMF (800 µL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (21,8 mg, 0,157 mmol) şi 2-bromoetil metil eter (14,8 µL, 0,157 mmol), şi apoi agitată 16 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, şi spălat cu apă şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (19,3 mg, randament 52%). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

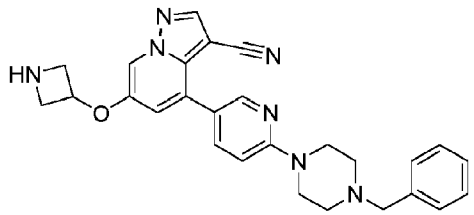
Exemplul 13



2,2,2-Trifluoroacetat de (R)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P28;** 6 mg, 0,0145 mmol) in DCE (145 µL)/MeOH (5 picături) a fost tratat secvenţial cu benzaldehidă (3,07 mg, 0,0289 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (12,3 mg, 0,0578 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă şi apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA (7,5 mg, randament 89%). MS (apci) m/z = 468,9 (M+H).

Exemplul 14

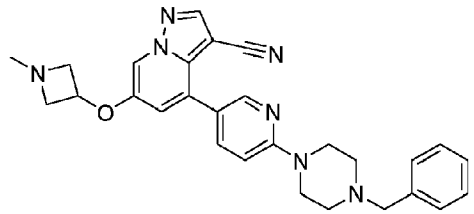


6-(Azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-((4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 1**; 27,8 mg, 0,0678 mmol) in DMF (1,4 mL) a fost tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (468 mg, 0,339 mmol) şi 1-Boc-3-iodoazetidină (38,3 mg, 0,135 mmol) şi apoi agitată timp de 16 h la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc şi spălat cu apă şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Purificarea prin cromatografie pe silice (0-30% DCM-MeOH cu 2% NH_4OH ca gradient de eluent) a furnizat compusul din titlu, care a fost dus direct in etapa 2. MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-((4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil in DCM:TFA 1:1 (2 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid, şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (16,9 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 466,2 (M+H).

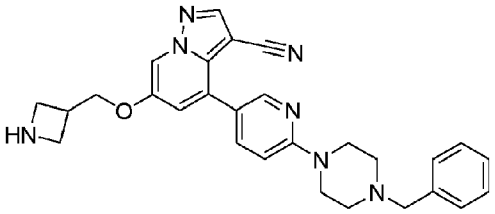
Exemplul 15



4-(6-(4-Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 14;** 12,4 mg, 0,0266 mmol) în acid formic (401,9 µL) a fost tratată cu formaldehidă (200,1 µL, 2,664 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la 80 °C înainte de introducere de formaldehidă suplimentară (200,1 µL, 2,664 mmol) şi acid formic (200 µL). Amestecul a fost agitat timp de 60 h la 80 °C. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost concentrat in vid, şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost separate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (6,7 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

Exemplul 16

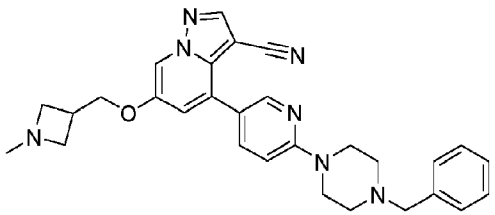


6-(Azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(((4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie rece (0 °C) de PPh_3 (77 mg, 0,29 mmol) în DCM:THF 1:1 (2,0 mL) a fost tratată cu DIAD (58 µL, 0,29 mmol), şi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul rezultat la 0 °C a fost tratat cu o soluţie de (4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 1**; 60 mg, 0,15 mmol) şi 1-Boc-azetidin-3-il metanol (55 mg, 0,29 mmol) în DCM:THF 1:1 (4,0 mL). După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid, şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost separate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (28 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 580,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(((4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil in DCM (4 mL) a fost tratată cu TFA (2,0 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă, şi apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost separate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (43 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

Exemplul 17

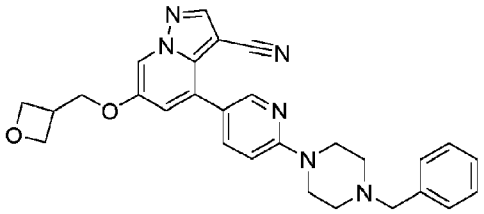


4-(6-(4-Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 16;** 22 mg, 0,046 mmol) în acid formic (3,46 µL) a fost tratată cu formaldehidă (1,28 µL, 45,9 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 zile la 80 °C. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost concentrat in vid. Reziduul a fost partiţionat între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost combinate,

uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent), urmată de cromatografie pe silicagel (10-40% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (3 mg, randament 13%). MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

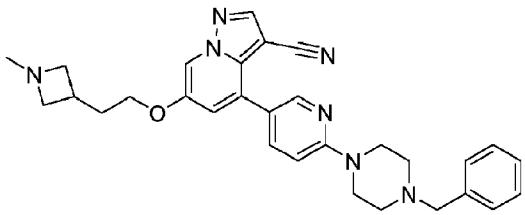
Exemplul 18



4-(6-(4-Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(oxetan-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie rece (0 °C) de *PPh3* (51 mg, 0,19 mmol) in DCM:THF 1:1 (2,0 mL) a fost tratată cu DIAD (38 µL, 0,19 mmol) şi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul rezultat la 0 °C a fost tratat cu o soluţie de (4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 1;** 40 mg, 0,097 mmol) şi oxetan-3-ilmetanol (17 mg, 0,19 mmol) in DCM:THF 1:1 (3,0 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la 0 °C, apoi timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost combinate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (28 mg, randament 60%). MS (apci) m/z = 481,2 (M+H).

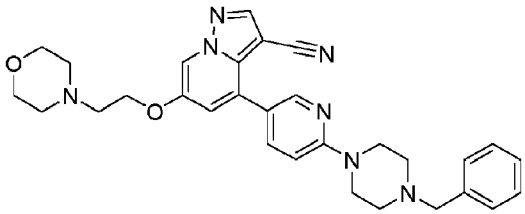
Exemplul 19



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

Compusul din titlu a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **18,** inlocuind oxetan-3-ilmetanol cu 2-(1-metilazetidin-3-il)etanol. După purificare cromatografică (10-30% MeOH in DCM ca gradient de eluent), compusul din titlu a fost izolat pur (16 mg, randament 32%). MS (apci) m/z = 508,3 (M+H).

Exemplul 20

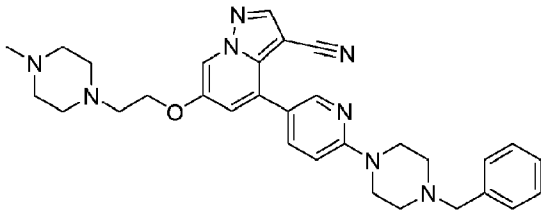


4-(6-(4-Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 1;** 28,2 mg, 0,0687 mmol) în DMF (0,8 mL) a fost tratată cu clorhidrat de 4-(2-cloroetil)morfolină (25,6 mg, 0,137 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (47,5 mg, 0,344 mmol), apoi agitată 16 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Purificarea produsului brut rezultat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) a

furnizat compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost combinate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (19,9 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,35-7,25 (m, 6H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,23-4,20 (t, 2H), 3,60-3,56 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 2,74-2,71 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H).

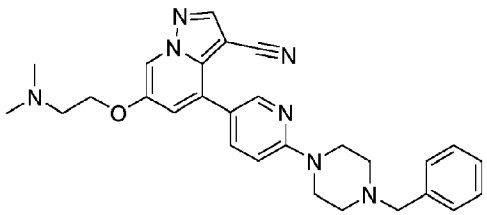
Exemplul 21



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

O soluţie rece (0 °C) de PPh_3 (32,6 mg, 0,124 mmol) in DCM:THF 1:1 (1,0 mL) a fost tratată cu DIAD (24,5 µL, 0,124 mmol), şi agitată timp de 15 min la 0 °C. Amestecul rezultat, 0 °C, a fost tratat cu o soluţie de (4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 1;** 34,0 mg, 0,0828 mmol) şi 1-(N-hidroxietil)-4-metil piperazină (14,3 mg, 0,0994 mmol) în DCM:THF 1:1 (2,0 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei şi apoi concentrat în vid. Purificarea reziduului brut prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) a furnizat compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea a fost convertită la baza liberă prin partiţionare între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost combinate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (20,1 mg, randament 45%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,21-4,18 (t, 2H), 3,60-3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,18-3,13 (q, 2H), 2,73-2,70 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,32-1,28 (t, 2H).

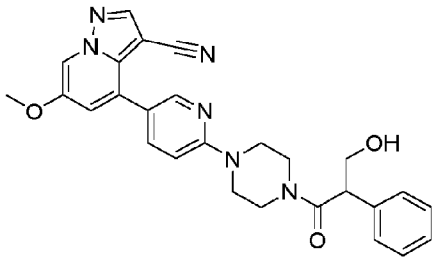
Exemplul 22



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

Compusul din titlu a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **21,** inlocuind 1-(N-hidroxietil)-4-metilpiperazina cu N,N-dimetiletanolamină. După ce sarea a fost convertită la baza liberă, o purificare suplimentară prin cromatografie pe silice (1-30% DCM-MeOH cu 2% NH_4OH ca gradient de eluent) a fost efectuată pentru a izola compusul din titlu pur (12,2 mg, randament 37%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

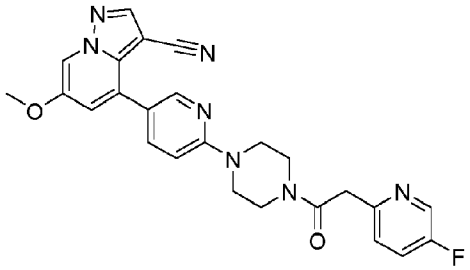
Exemplul 23



4-(6-(4-(3-Hidroxi-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P2;** 25 mg, 0,0748 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu DIEA (78,1 µL, 0,449 mmol), acid 3-hidroxi-2-fenilpropanoic (24,8 mg, 0,150 mmol) şi HATU (33 mg, 0,086 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost extras cu EtOAc, şi extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Purificarea reziduului brut prin cromatografie cu fază inversă C18 (0-75% ACN/apă ca gradient de eluent) a furnizat compusul din titlu pur (15,7 mg, randament 41%). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

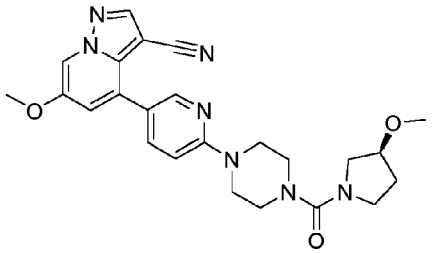
Exemplul 24



4-(6-(4-(2-(5-Fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (17 mg, randament 45%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **23,** inlocuind acid 3-hidroxi-2-fenilpropanoic cu acid 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetic, şi utilizând 6 echivalenţi de DIEA în loc de 5 echivalenţi. MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

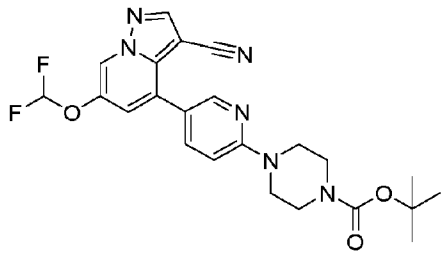
Exemplul 25



(S)-6-Metoxi-4-(6-(4-(3-metoxipirolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie agitată de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P1,** Etapa 6 din Partea B; 20 mg, 0,079 mmol) în dioxan (2,0 mL) a fost tratată cu acid (S)-(6-(4-(3-metoxipirolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)boronic (**Intermediar R2;** 40 mg, 0,12 mmol) şi $K_2CO_{3(aq)}$ 2 M (79 µL, 0,16 mmol), şi apoi purjat cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min. Amestecul a fost tratat cu X-Phos (7,6 mg, 0,016 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (3,6 mg, 0,0040 mmol), apoi purjat din nou cu $N_{2(g)}$ timp de 5 min. Amestecul degazat rezultat a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Purificarea reziduului brut prin cromatografie pe silice (0-50%, 20% MeOH/DCM in EtOAc ca gradient de eluent) a furnizat compusul din titlu pur (22 mg, randament 58%). MS (apci) m/z = 462,2 (M+H).

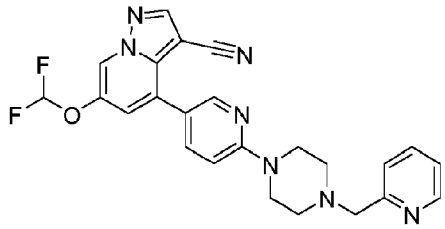
Exemplul 26



4-(5-(3-Ciano-6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil

Intr-un vas de presiune, o soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 150 mg, 0,357 mmol) in ACN (2 mL) şi 30 g% $KOH_{(aq)}$ (1,78 mL, 0,357 mmol) a fost răcită la -78 °C, apoi tratată cu 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanonă (262,9 µL, 1,784 mmol) înainte de etanşarea vasului. Amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă într-o perioadă de 1 oră, şi ulterior agitat timp de 4 ore la 80 °C. După răcire la temperatura camerei, amestecul rezultat a fost diluat cu apă şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, şi emulsia care urmează a fost filtrată printr-o frită de sticlă. După separare din emulsie, extractele organice au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-75% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (58 mg, randament 35%). MS (apci) m/z = 471,1 (M+H).

Exemplul 27

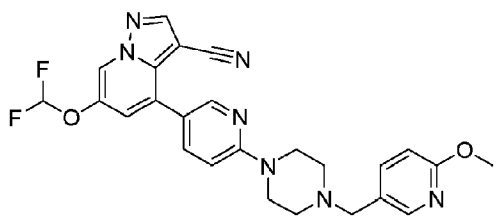


6-(Difluorometoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de diclorhidrat de 6-(difluorometoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 27,** 57 mg, 0,121 mmol) in DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 M în iPrOH (4 mL, 20,0 mmol) apoi agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (51,2 mg, randament 95%). MS (apci) m/z = 371,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(Difluorometoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de diclorhidrat de 6-(difluorometoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril din etapa anterioară (15 mg, 0,034 mmol) în DCE (1,3 mL) a fost tratată secvenţial cu picolinaldehidă (6,5 µL, 0,068 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (22 mg, 0,10 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 h la temperatura ambiantă şi apoi stins cu MeOH (0,5 mL). Amestecul stins a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (14,0 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 462,1 (M+H). ^{19}F RMN ($CDCl_3$) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

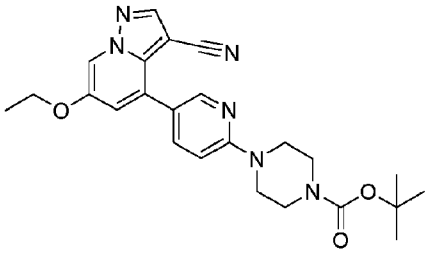
Exemplul 28



6-(Difluorometoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (12,5 mg, randament 75%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **27,** înlocuind picolinaldehidă cu 6-metoxinicotinaldehidă. MS (apci) m/z = 492,2 (M+H). ^{19}F RMN ($CDCl_3$) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

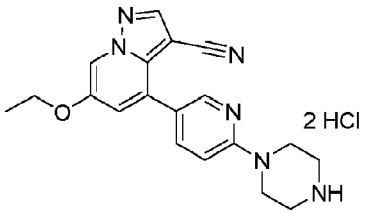
Exemplul 29



4-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil

Un amestec de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 400 mg, 0,951 mmol) in DMF (10 mL) a fost tratat secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (263 mg, 1,90 mmol) şi bromoetan (142 µL, 1,90 mmol), apoi agitat timp de 19 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (289 mg, randament 68%). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

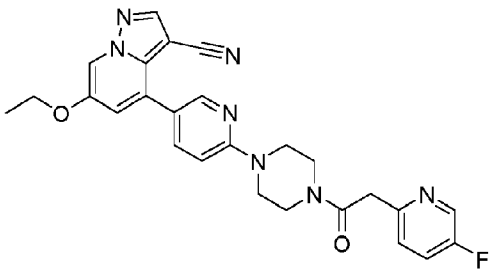
Exemplul 30



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

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 29;** 148 mg, 0,330 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată în picătură cu HCl 5-6 M în iPrOH (4 mL, 20,0 mmol) şi apoi agitată la temperatura ambiantă timp de 5 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid, azeotropizand cu Et_2O (3 x 10 mL) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare diclorhidrat (116 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 349,1 (M+H).

Exemplul 31

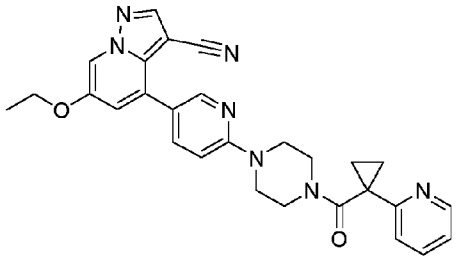


6-Etoxi-4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 30;** 30 mg, 0,086 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu DIEA (0,030 mL, 0,17 mmol), acid 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetic (16 mg, 0,10 mmol) şi HATU (33 mg, 0,086 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% de 20% MeOH/DCM cu 2% NH_4OH în DCM ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinand compusul din

titlu au fost combinate, concentrate in vid, şi apoi triturate cu EtOH (1,5 mL) şi apă (1,5 mL). Precipitatul alb rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a furniza compusul din titlu pur (3,2 mg, randament 8%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,38 (t, 1H, J=1,6 Hz), 8,31 (d, 1H, J=2,0), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=6,3, 2,7 Hz), 7,37 (dd, 2H, J= 4,3, 1,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 2,0), 6,73 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 4,07 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 4H), 1,48 (t, 3H, J=6,7 Hz).

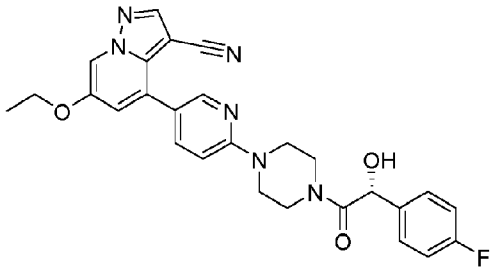
Exemplul 32



6-Etoxi-4-(6-(4-(1-(piridin-2-il)ciclopropan-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (14,9 mg, randament 35%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **31,** inlocuind acidul 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetic cu acid 1-(piridin-2-il)ciclopropancarboxilic. MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

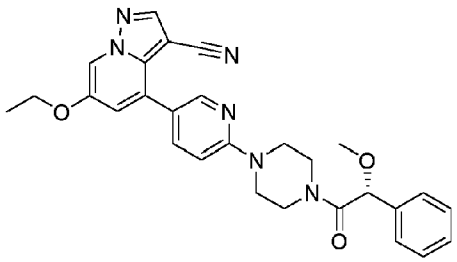
Exemplul 33



(R)-6-Etoxi-4-(6-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **31,** inlocuind acidul 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetic cu acid (R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiaacetic. Modificările suplimentare pentru procedeu au inclus creşterea cantităţii de DIEA utilizată (5 echivalenţi) şi reducerea duratei reacţiei până la 1 oră. După cromatografie pe silice (utilizand gradient in trepte de 0-100% EtOAc în hexani apoi EtOAc cu 10% MeOH ca eluenţi), compusul din titlu a fost izolat pur (17 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Exemplul 34

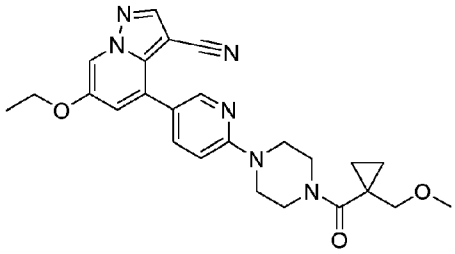


(R)-6-Etoxi-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 30;** 30 mg, 0,086 mmol) în DCM (1,72 mL) a fost tratată cu DIEA (60 µL, 0,344 mmol), acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (17,2 mg, 0,103 mmol) şi HATU (39,3 mg, 0,103 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in

DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (19,9 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ: 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,46-7,34 (m, 5H), 7,14 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J=9,0), 5,12 (s, 1H), 4,10 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,88-3,52 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 1,50 (t, 3H, J=6,65 Hz).

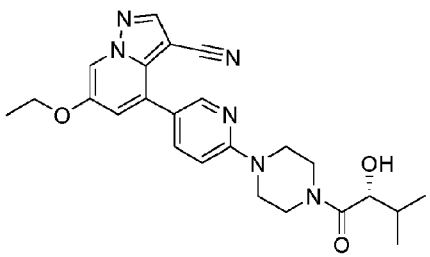
Exemplul 35



6-Etoxi-4-(6-(-4-(1-(metoximetil)ciclopropan-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 30;** 10,8 mg, 0,0827 mmol), acid 1-(metoximetil)ciclopropancarboxilic (10,8 mg, 0,0827 mmol), DIEA (24,0 µL, 0,138 mmol) şi HATU (26,2 mg, 0,0689 mmol) în DCM (1 mL) a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (2 mL) şi EtOAc (3 mL). Extractele apoase au fost spălate cu EtOAc suplimentar. Extractele EtOAc au fost combinate şi concentrate in vid. Purificarea produsului brut rezultat prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă în DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (6,1 mg, randament 19%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

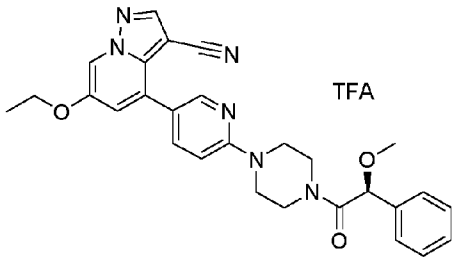
Exemplul 36



(R)-6-Etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **35,** inlocuind acidul 1-(metoximetil) ciclopropancarboxilic cu (acid R)-2-hidroxi-3-metilbutanoic şi utilizând 4 echivalenţi de DIEA, compusul din titlu a fost izolat (10,8 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

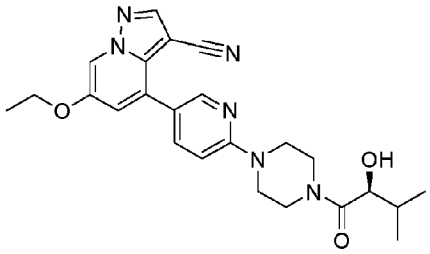
Exemplul 37



2,2,2-Trifluoroacetat de (S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 30;** 30 mg, 0,0861 mmol) în DCM (1,72 mL) a fost tratată cu acid (S)-2-metoxi-2-fenilacetic (17,2 mg, 0,103 mmol), HATU (39,3 mg, 0,103 mmol) şi DIEA (60,0 µL, 0,344 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 16 h la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN in apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (13,9 mg, randament 32,5%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

Exemplul 38

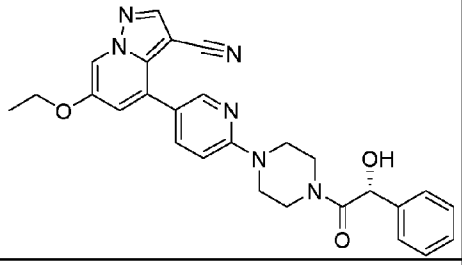
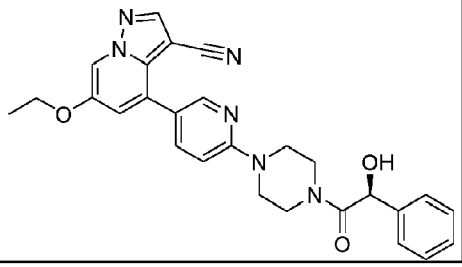


(S)-6-Etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

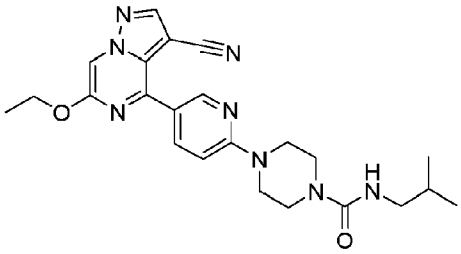
O soluţie de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 30;** 10,8 mg, 0,0827 mmol) în DCM (1,72 mL) a fost tratată cu acid (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoic (12,2 mg, 0,103 mmol), HATU (39,3 mg, 0,103 mmol) şi DIEA (60,0 µL, 0,344 mmol) a fost agitată timp de 16 h la temperatura ambiantă şi apoi concentrată in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea a fost neutralizată cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, şi extrasă cu EtOAc (3 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (13,6 mg, randament 35%). MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

Compuşii în Tabelul **B** au fost preparaţi şi purificaţi şi sărurile au fost convertite la baza liberă (exceptând acolo unde s-a notat *) utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **38,** inlocuind acid (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoic cu acidul carboxilic adecvat. Reacţiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător.

Tabelul B

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
39		(R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	482,8 (M+H)
40		(S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	482,8 (M+H)
*baza liberă a fost obţinută prin dizolvarea sării cu TFA în MeOH şi filtrare printr-un filtru Agilent PL-HCO_3 PM SPE			

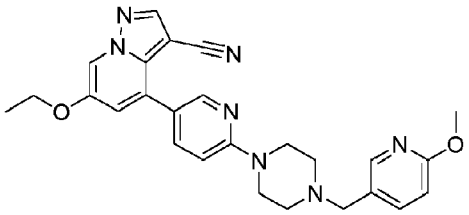
Exemplul 41



4-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 30;** 10,8 mg, 0,0827 mmol) in DMA anhidru (1 mL) a fost tratată cu DIEA (45,1 µL, 0,258 mmol), şi lăsată să se agite timp de 0,5 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat în picătură cu 1-izocianato-2-metilpropan (8,54 mg, 0,0861 mmol) şi lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatura camerei înainte de stingere cu apă. Precipitatul alb rezultat a fost colectat prin filtrare, apoi purificat prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă în DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (14,8 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 447,9 (M+H).

Exemplul 42

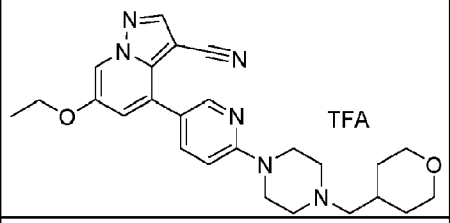


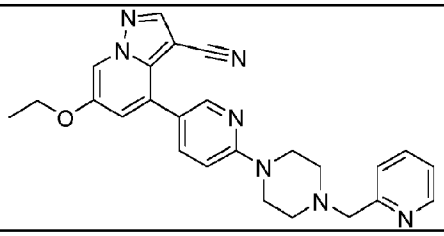
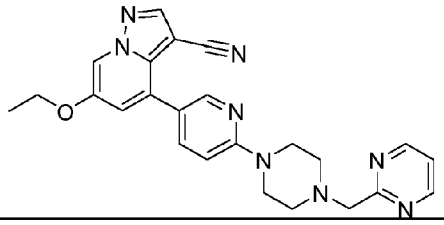
6-Etoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 30;** 30 mg, 0,086 mmol) în DCE (861 µL) a fost tratată secvenţial 6-metoxinicotinaldehidă (24 mg, 0,17 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (55 mg, 0,26 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă în DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (23 mg, randament 57%). MS (apci) m/z = 469,8 (M+H).

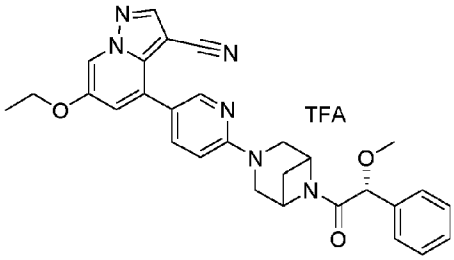
Compuşii în Tabelul **C** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **42,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare compus a fost izolat pur după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Unele condiţii cromatografice au condus la izolarea sării cu TFA a compusului din titlu. Acolo unde s-a notat (*), a fost necesară o neutralizare suplimentară utilizând un filtru Agilent $PL\text{-}HCO_3$ MP SPE pentru a izola sarea liberă a compusului din titlu.

Tabelul C

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
43		2,2,2-trifluoroacetat de 6-etoxi-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	447,2 (M+H)
44		6-etoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	440,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
45		6-etoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	441,2 (M+H)

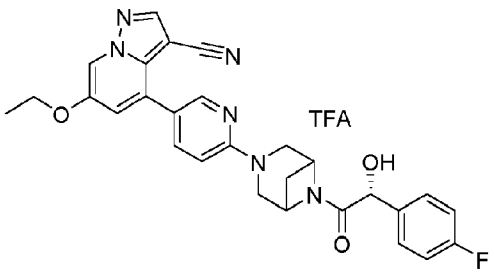
Exemplul 46



2,2,2-Trifluoroacetat la 6-etoxi-4-(6-(6-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P7;** 17,2 mg, 0,0477 mmol) in DCM (954 µL) a fost tratată cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (9,52 mg, 0,0573 mmol), HATU (21,8 mg, 0,0573 mmol) şi DIEA (33,3 µL, 0,191 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH în DCM ca gradient de eluent) şi apoi prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost liofilizată peste noapte pentru a da compusul din titlu (16,1 mg, randament 66%). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

Exemplul 47

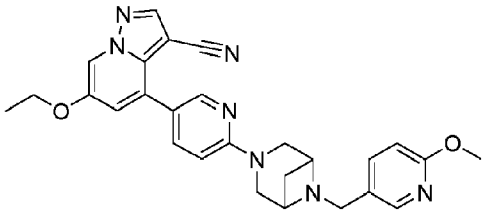


2,2,2-Trifluoroacetat la 6-etoxi-4-(6-(6-((R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P7;** 17,2 mg, 0,0477 mmol) in DCM (954 µL) a fost tratată cu acid (R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetic (9,74 mg, 0,0573 mmol), HATU (21,8 mg, 0,0573 mmol) şi DIEA (33,3 µL, 0,191 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin

cromatografie pe silice (0-20% MeOH în DCM ca gradient de eluent) şi apoi prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost liofilizată peste noapte pentru a da compusul din titlu (8,8 mg, randament 36%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Exemplul 48

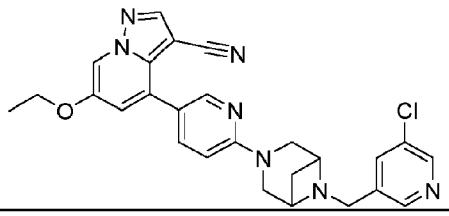
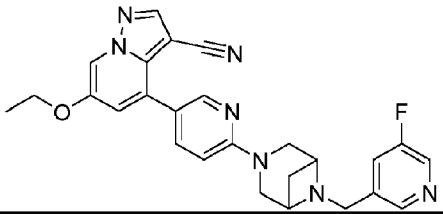
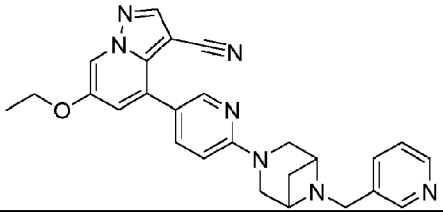


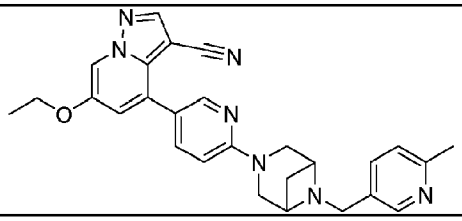
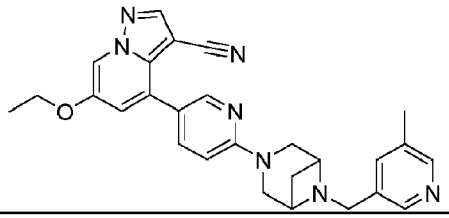
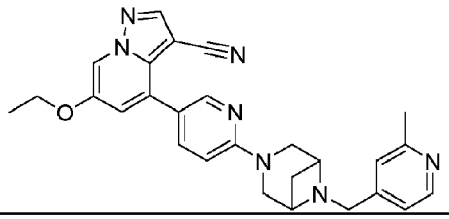
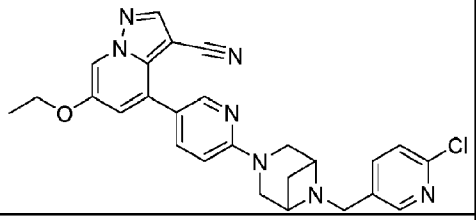
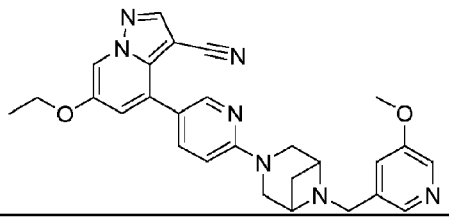
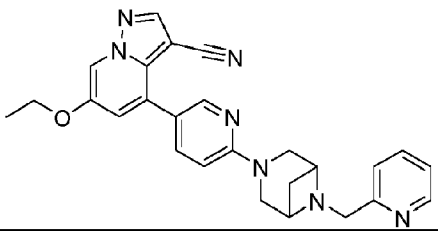
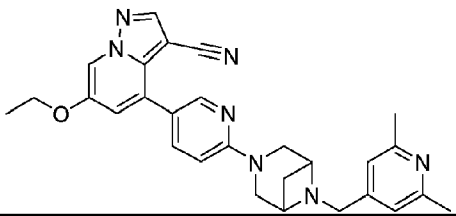
6-Etoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

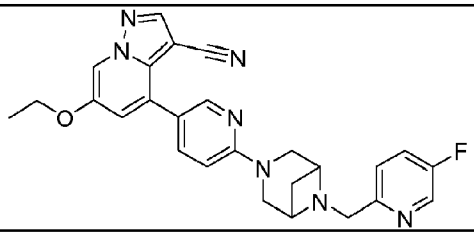
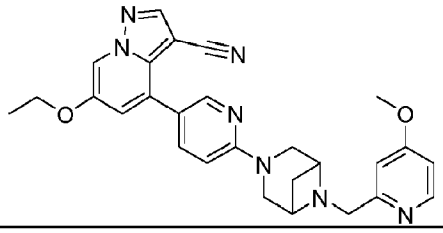
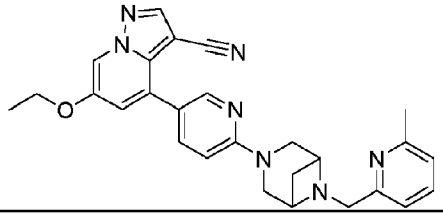
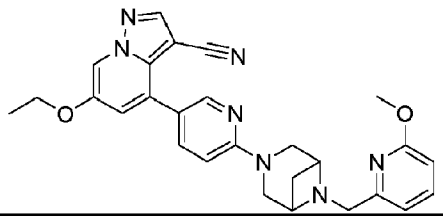
O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P7;** 34 mg, 0,094 mmol) in DCE (472 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (26 mg, 0,19 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (60 mg, 0,28 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-10% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (10 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Compuşii în Tabelul **D** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **48,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehidă cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare compus a fost izolat pur după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Unele condiţii cromatografice au condus la izolarea sării cu TFA a compusului din titlu. Acolo unde s-a notat (*), a fost necesară o neutralizare suplimentară utilizând un filtru Agilent PL-HCO_3 MP SPE pentru a izola sarea liberă a compusului din titlu.

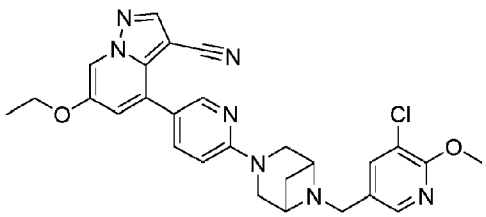
Tabelul D

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
49		4-(6-(6-((5-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	486,2 (M+H)
50		6-etoxi-4-(6-(6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
51		6-etoxi-4-(6-(6-(piridin-3-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	452,2 (M+H)
52		6-etoxi-4-(6-(6-((6-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
53		6-etoxi-4-(6-(6-((5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)
54		6-etoxi-4-(6-(6-((2-metilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)
55		4-(6-(6-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	486,2 (M+H)
56		6-etoxi-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)
57		6-etoxi-4-(6-(6-(piridin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	452,2 (M+H)
58		4-(6-(6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	480,2 (M+H)
59		6-etoxi-4-(6-(6-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
60		6-etoxi-4-(6-(6-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)
61		6-etoxi-4-(6-(6-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)
62		6-etoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)

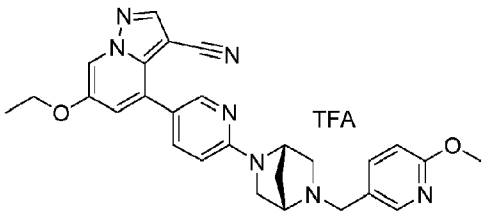
Exemplul 63



4-(6-(6-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P7;** 30 mg, 0,0692 mmol) in DCM (692 µL) a fost tratată cu DIEA (30,1 µL, 0,173 mmol). După agitare timp de 5 min la temperatura camerei, amestecul de reacţie a fost tratat secvenţial cu 5-cloro-6-metoxinicotinaldehidă (13,1 mg, 0,0762 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (29,3 mg, 0,138 mmol). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost diluată cu DCM, şi apoi tratată în picătură cu MeOH până când s-a format o soluţie omogenă. După concentrarea în vid a amestecului stins, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (la inceput hexani urmaţi de 0-10% MeOH in DCM cu 2% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (19,8 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

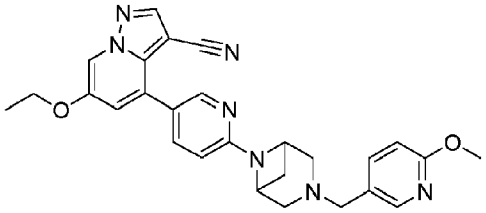
Exemplul 64



2,2,2-Trifluoroacetat de 6-etoxi-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 20 mg, 0,071 mmol), diclorhidrat de (1S,4S)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan (**Intermediar R5;** 62 mg, 0,21 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (49 mg, 0,35 mmol) în DMSO (709 µL) a fost agitat 3 zile la 80°C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu MeOH, filtrat şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA (32 mg, randament 76%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

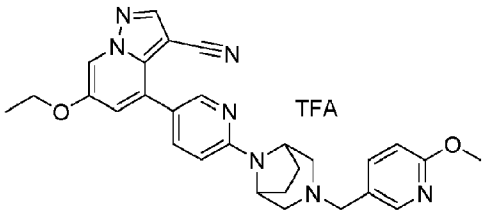
Exemplul 65



6-Etoxi-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 20 mg, 0,071 mmol), diclorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R6;** 23 mg, 0,078 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (49 mg, 0,35 mmol) în DMSO (709 µL) a fost agitat 3 h la 110°C. S-a introdus suplimentar diclorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (37 mg, 0,127 mmol), şi amestecul de reacţie a fost lăsat să se agite peste noapte la 110 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost filtrat şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH şi filtrată printr-un tub Agilent PL-HCO_3 MP SPE pentru neutralizare, şi filtratul a fost concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (10 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

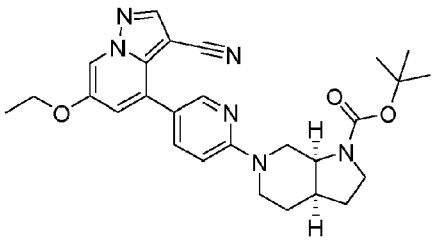
Exemplul 66



2,2,2-Trifluoroacetat de 6-etoxi-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 20 mg, 0,071 mmol), clorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan (**Intermediar R7;** 57 mg, 0,21 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (49 mg, 0,35 mmol) in DMSO (709 µL) a fost agitat la 80°C, şi monitorizat pentru terminare prin LCMS. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi filtrat şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (1,0 mg, randament 3%). MS (apci) m/z = 496,3 (M+H).

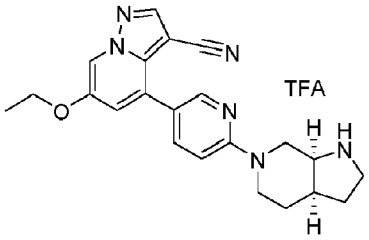
Exemplul 67



(3aR,7aS)-6-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirolo[2,3-c]piridin-1-carboxilat de *terț*-butil

O suspensie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 60 mg, 0,213 mmol) în DMSO (500 µL) a fost tratată cu (3aR,7aS)-octahidro-1H-pirolo[2,3-c]piridin-1-carboxilat de *terț*-butil (96,2 mg, 0,425 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (120 mg, 0,85 mmol) şi agitată timp de 10 h la 90 °C. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura ambiantă şi stins cu NH_4OH/Apă 1:1. Amestecul stins a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (20-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (77,1 mg, randament 74%). MS (apci) m/z = 489,2 (M+H).

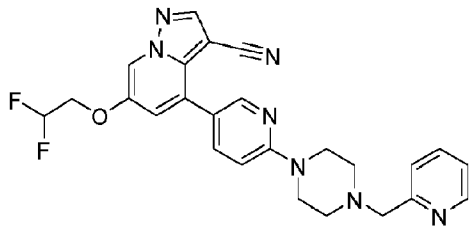
Exemplul 68



6-Etoxi-4-(6-((3aS,7aS)-octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (sare TFA)

O soluţie de (3aR,7aS)-6-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirolo[2,3-c]piridin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 67;** 77,1 mg, 0,158 mmol) în DCM (500 µL) tratată cu TFA (120,8 µL, 1,58 mmol) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu MeOH (1 mL) şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,01% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (51,4 mg, randament 84%). MS (apci) m/z = 389,2 (M+H).

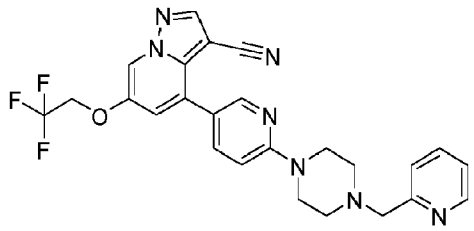
Exemplul 69



6-(2,2-Difluoroetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P8;** 23,8 mg, 0,0619 mmol) în DCE (619 µL) a fost tratată secvenţial cu picolinaldehidă (11,7 µL, 0,124 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (39,4 mg, 0,186 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă în DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (15,0 mg, randament 51%). MS (apci) m/z = 476,2 (M+H).

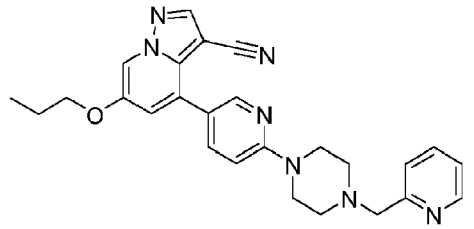
Exemplul 70



4-(6-(4-(Piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-triffuoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P9;** 24 mg, 0,060 mmol) in DCE (619 µL) a fost tratată secvenţial cu picolinaldehidă (11,4 µL, 0,119 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (37,494 mg, 0,1789 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă în DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (14,6 mg, randament 50%). MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

Exemplul 71

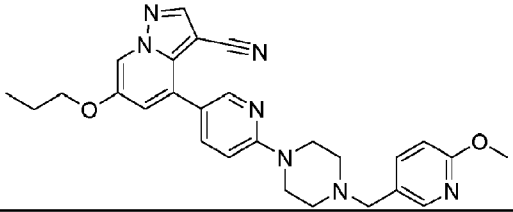


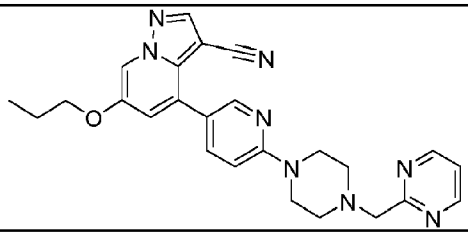
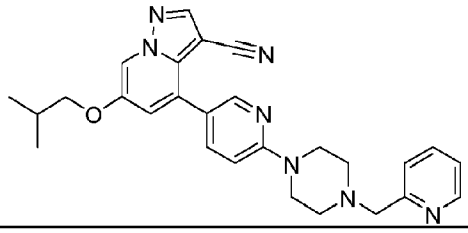
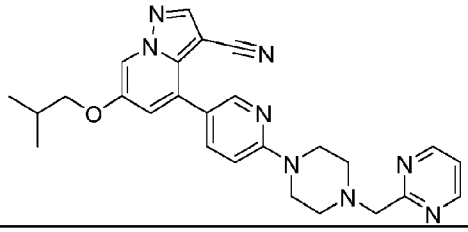
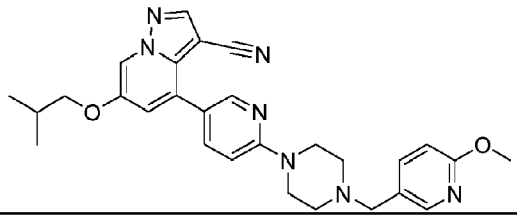
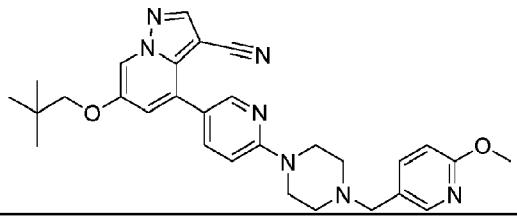
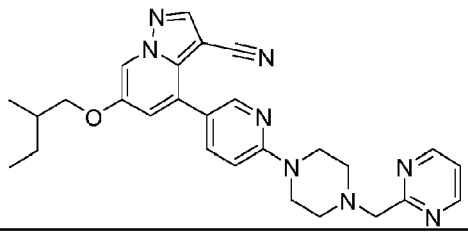
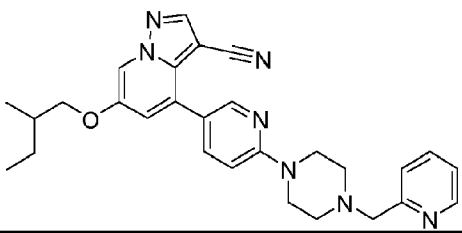
6-Propoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

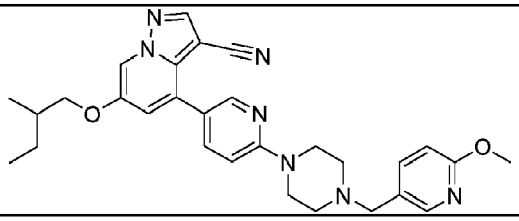
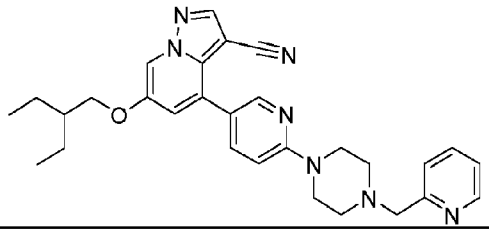
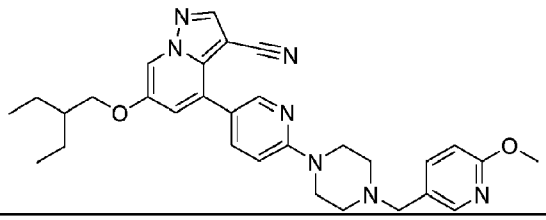
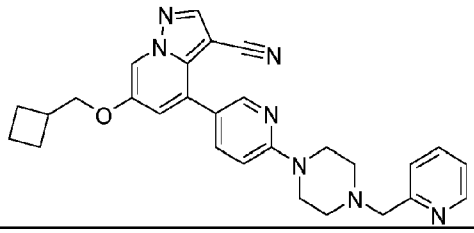
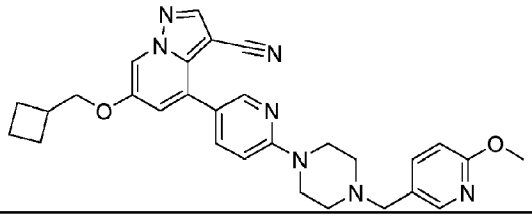
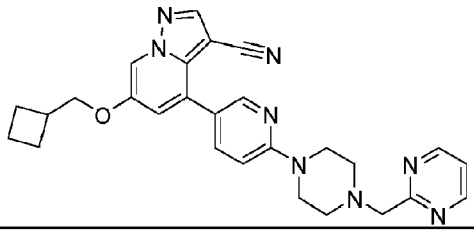
O soluţie de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P10;** 26 mg, 0,072 mmol) în DCE (717 µL) a fost tratată secvenţial cu picolinaldehidă (6,9 µL, 0,072 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (45,6 mg, 0,215 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (23,5 mg, randament 72%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Compuşii în Tabelul **E** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **71,** înlocuind picolinaldehidă cu aldehida adecvată şi/sau tratarea **Intermediarului P10** cu Intermediarul adecvat din **Tabelul AA.** Reacţiile au fost monitorizate pentru terminare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare compus a fost izolat pur după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Unele condiţii cromatografice au condus la izolarea sării cu TFA a compusului din titlu. Acolo unde s-a notat (*), o neutralizare suplimentară a sării cu TFA a fost realizată prin dizolvarea sării în DCM urmată de extracţie secvenţială din soluţie cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, şi saramură, uscarea extractelor organice combinate pe anhidru $Na_2SO_{4(s)}$, filtrare, şi concentrare in vid pentru a izola baza liberă a compusului din titlu.

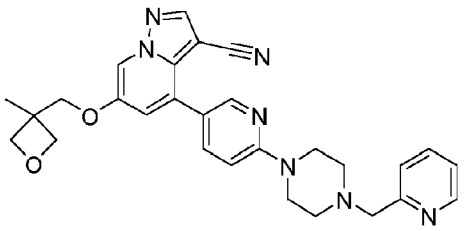
Tabelul E

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
72		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
73		6-propoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazi n-1-il)piridin-3-	455,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
74		6-izobutoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	468,2 (M+H)
75		6-izobutoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazi n-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	469,2 (M+H)
76		6-izobutoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	498,2 (M+H)
77		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(neopentiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)
78		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	483,3 (M+H)
79		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	482,3 (M+H)
80		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-	512,3

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	(M+H)
81		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	496,3 (M+H)
82		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	526,3 (M+H)
83		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	480,2 (M+H)
84		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)
85		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	481,2 (M+H)

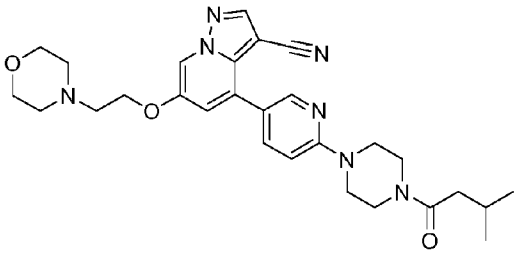
Exemplul 86



6-((3-Metiloxetan-3-il)metoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P16;** 17,3 mg, 0,0420 mmol) in DMF (500 µL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (11,6 mg, 0,0841 mmol) şi 3-(bromometil)-3-metiloxetan (12 µL, 0,0841 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la 50 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu ACN (0,3 mL), filtrat, şi clătit cu ACN. Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (2,1 mg, randament 10%). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

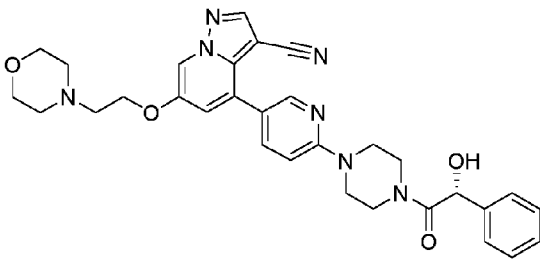
Exemplul 87



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

O soluţie de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P17;** 21,7 mg, 0,0501 mmol) în DCM (1,1 mL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (34,9 µL, 0,200 mmol) şi clorură de izovaleril (7,32 µL, 0,0601 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (DCM/MeOH 20:1 ca eluent) pentru a da compusul din titlu (18 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

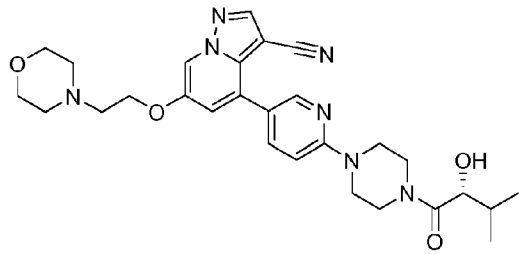
Exemplul 88



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P17;** 22 mg, 0,051 mmol) în DMF (4 mL) a fost tratată cu acid D-(-)-mandelic (11,6 mg, 0,0761 mmol), HATU (33 mg, 0,086 mmol) şi DIEA (88,4 µL, 0,507 mmol). După agitare timp de 16 h la temperatura ambiantă, amestecul a fost diluat cu EtOAc şi extras cu apă. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost combinate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (25 mg, randament 87%). MS (apci) m/z = 568,2 (M+H).

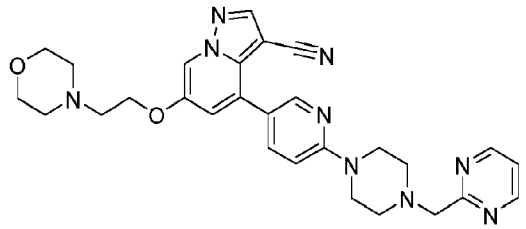
Exemplul 89



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (21 mg, randament 83%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **88,** inlocuind acidul D-(-)mandelic cu acid (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoic (1,2 echivalenţi), şi crescând cantităţile de HATU (1,2 echivalenţi) şi DIEA (10 echivalenţi). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

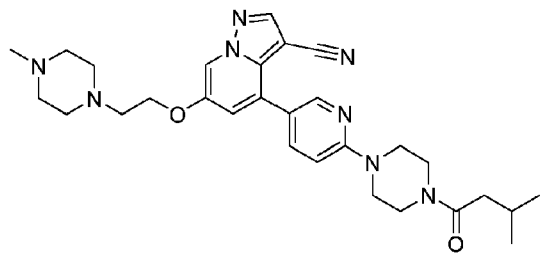
Exemplul 90



6-(2-Morfolinoetoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P17;** 16 mg, 0,037 mmol) în DMF (2 mL) a fost tratată secvenţial cu pirimidin-2-carbaldehidă (14,0 mg, 0,129 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (15,6 mg, 0,0738 mmol) şi acid acetic (22,2 mg, 0,369 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 zile la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost extras cu EtOAc şi apă. Extractele organice combinate au fost uscate apoi pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) şi apoi prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de DCM/MeOH 20:1 urmat de DCM/MeOH 10:1 ca eluenţi) pentru a da compusul din titlu (9 mg, randament 46%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

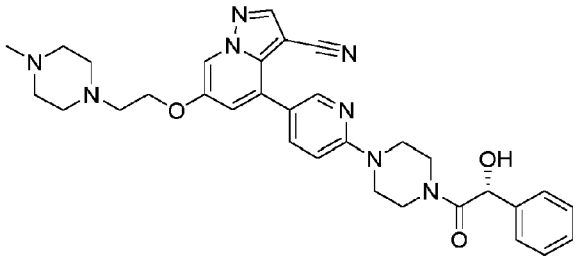
Exemplul 91



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

O soluţie de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P18;** 24,5 mg, 0,0549 mmol) in DCM (1,1 mL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (38,2 µL, 0,219 mmol) şi clorură de izovaleril (8,03 µL, 0,0658 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă. Reziduul a fost concentrat în vid, apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (18,9 mg, randament 65%). MS (apci) m/z = 531,2 (M+H).

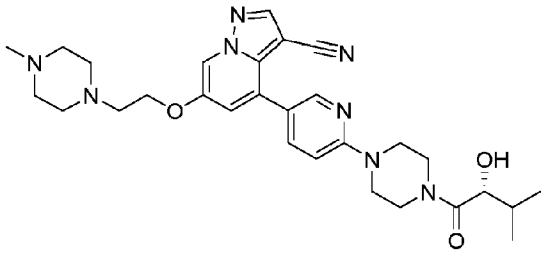
Exemplul 92



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P18;** 20,2 mg, 0,0452 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu acid D-(-)mandelic (8,26 mg, 0,0543 mmol), HATU (20,6 mg, 0,0543 mmol) şi DIEA (23,6 µL, 0,136 mmol), şi agitată timp de 16 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat in vid, şi apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (19,1 mg, randament 73%). MS (apci) m/z = 581,2 (M+H).

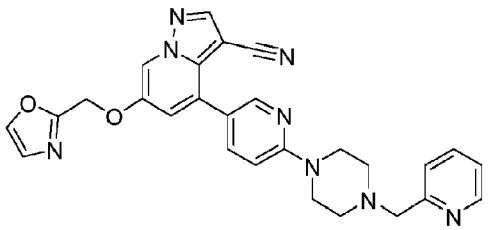
Exemplul 93



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (17,9 mg, randament 74%) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **92,** inlocuind acidul D-(-)mandelic cu acid (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoic. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

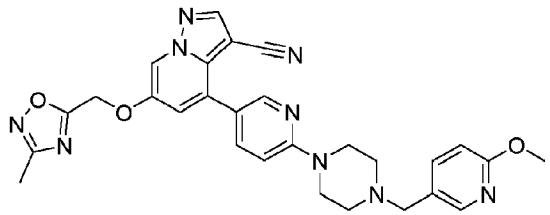
Exemplul 94



6-(Oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P19;** 15 mg, 0,037 mmol) în DCE (74,7 µL) a fost tratată secvenţial cu picolinaldehidă (4,29 µL, 0,0448 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (23,8 mg, 0,112 mmol). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (10 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

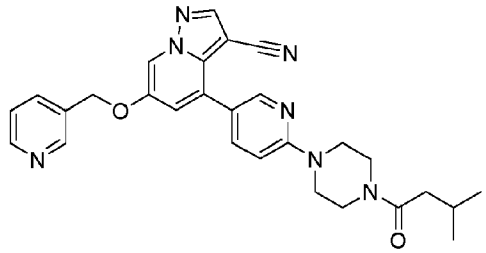
Exemplul 95



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

O soluţie de 6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P20;** 20 mg, 0,048 mmol) în DCE (961 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (7,9 mg, 0,058 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (30,5 mg, 0,144 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (16,8 mg, randament 65%). MS (apci) m/z = 537,8 (M+H).

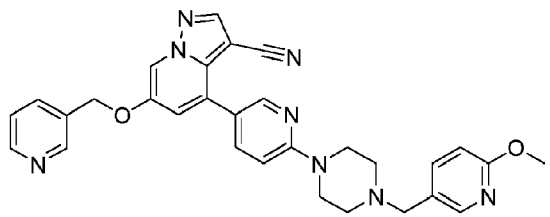
Exemplul 96



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

O soluţie de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar** P21; 43 mg, 0,105 mmol) şi clorură de 3-metilbutanoil (15,4 µL, 0,125 mmol) în DCM (1,05 mL) a fost tratată cu TEA (14,6 µL, 0,105 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (1-5% MeOH în DCM ca gradient de eluent) şi din nou prin cromatografie cu fază inversă C18 (60:40 ACN:apă cu 2% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (5 mg, randament 10%). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

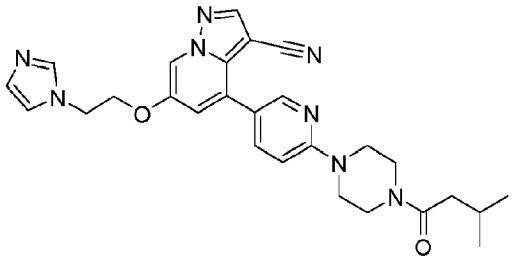
Exemplul 97



4-(6-(4-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P21;** 43 mg, 0,105 mmol) în DCE (1,05 mL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (17,2 mg, 0,125 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (66,5 mg, 0,314 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (1-5% MeOH în DCM ca gradient de eluent) şi apoi prin cromatografie cu fază inversă C18 (60:40 ACN:apă cu 2% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost spălate cu apă şi saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (10,4 mg, randament 19%). MS (apci) m/z = 533,2 (M+H).

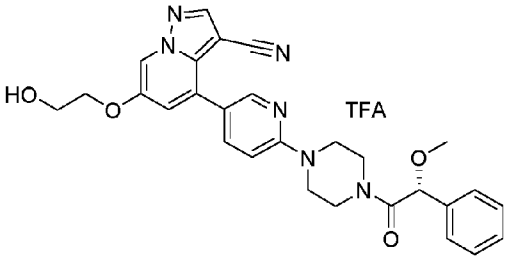
Exemplul 98



6-(2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P22;** 20 mg, 0,048 mmol) şi clorură de 3-metilbutanoil (5,9 µL, 0,048 mmol) în DCM (483 µL) a fost tratată cu TEA (6,7 µL, 0,048 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1,5 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (60:40 ACN:apă cu 2% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat şi amestecul bifazic a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (10,4 mg, randament 43%). MS (apci) m/z = 499,3 (M+H).

Exemplul 99



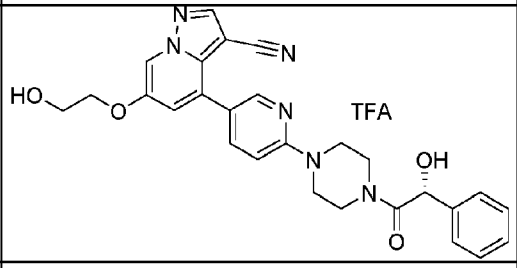
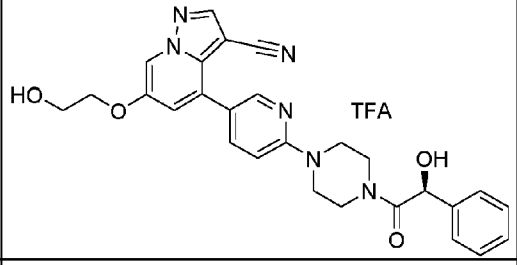
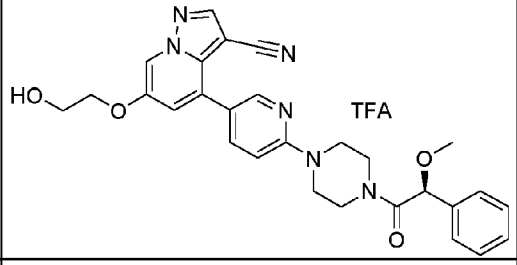
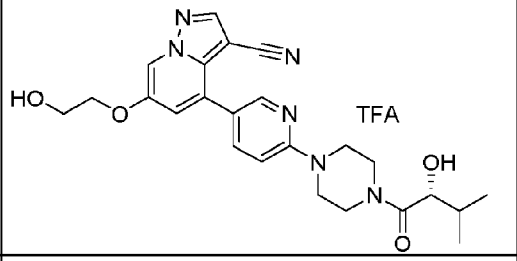
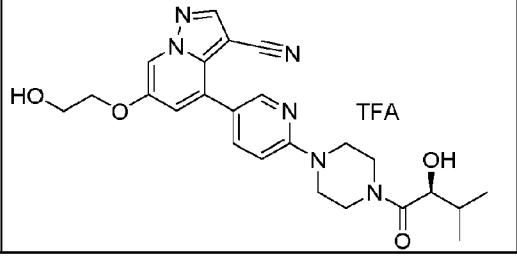
2,2,2-Trifluoroacetat de (R)-6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P23;** 20 mg, 0,050 mmol), acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (9,12 mg, 0,0549 mmol), HATU (20,9 mg, 0,0549 mmol) şi DIEA (34,9 µL, 0,200 mmol) în DCM (249 µL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid, şi apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA (18 mg, randament 58%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,38 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,68 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,20 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J=9,0 Hz), 5,20 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,89 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,75-3,46 (m, 7H), 3,41 (s, 5H), 3,21-3,16 (m, 1H).

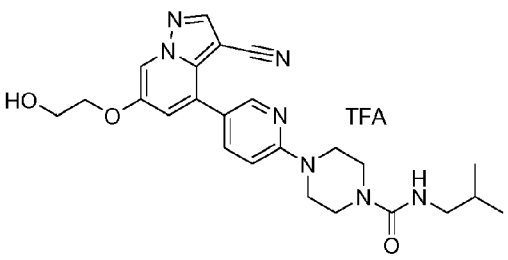
Compuşii în Tabelul **F** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **99,** inlocuind acidul (R)-2-metoxi-2-fenilacetic cu acidul carboxilic adecvat. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare compus a fost izolat pur după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Majoritatea condiţiilor cromatografice au condus la izolarea sării 2,2,2-trifluoroacetat a compusului din titlu.

Tabelul F

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
100		2,2,2-trifluoroacetat de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	498,8 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
101		2,2,2-trifluoroacetat de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	498,8 (M+H)
102		2,2,2-trifluoroacetat de (S)-6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,8 (M+H)
103		2,2,2-trifluoroacetat de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	464,8 (M+H)
104		2,2,2-trifluoroacetat de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	464,9 (M+H)

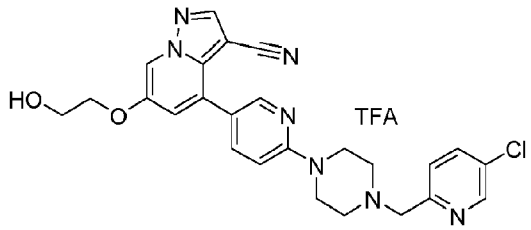
Exemplul 105



2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de clorhidrat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P23;** 11 mg, 0,027 mmol) şi DIEA (24,0 µL, 0,137 mmol) în DMA (549 µL) a fost tratată cu cloroformiat de 4-nitrofenil (5,81 mg, 0,0288 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la 0 °C, s-a adăugat izobutilamină (10,0 mg, 0,137 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 1 zi la 80 °C, inainte de a introduce suplimentar izobutil amină (10 mg, 0,137 mmol). Amestecul a fost agitat timp de încă 4 h la 80 °C, răcit la temperatura ambiantă, diluat cu MeOH şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA (10 mg, randament 63%). MS (apci) m/z = 463,9 (M+H).

Exemplul 106

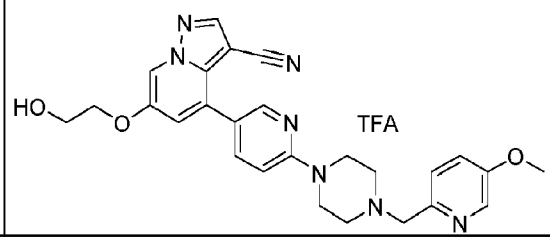
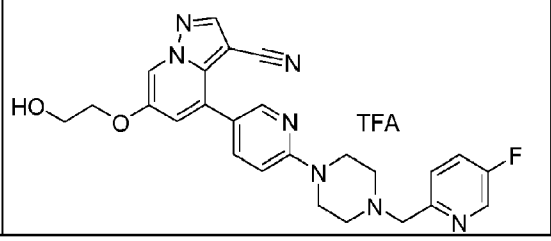


2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

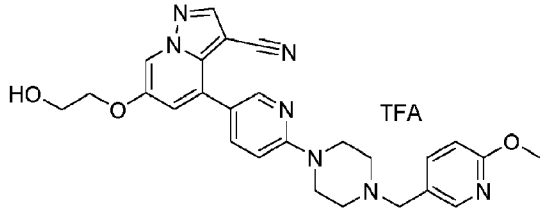
O soluţie de clorhidrat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P23;** 11,6 mg, 0,0289 mmol), 5-cloropicolinaldehidă (8,19 mg, 0,0579 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (18,4 mg, 0,0868 mmol) în DCE (579 µL) a fost agitată timp de 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie rezultat a fost diluat cu MeOH, filtrat printr-un filtru micronic şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (16,9 mg, randament 97%). MS (apci) m/z = 490,1 (M+H).

Compuşii în Tabelul **G** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **106,** inlocuind 5-cloropicolinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare compus a fost izolat pur după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Majoritatea condiţiilor cromatografice au condus la izolarea sării 2,2,2-trifluoroacetat a compusului din titlu.

Tabelul G

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
107		2,2,2-trifluoroacetat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	486,2 (M+H)
108		2,2,2-trifluoroacetat de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	474,2 (M+H)

Exemplul 109

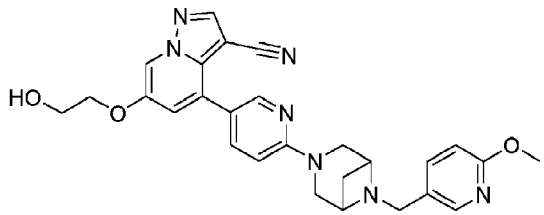


2,2,2-Trifluoroacetat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 6-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P24;** 9,5 mg, 0,017 mmol), (2-bromoetoxi)(*terț*-butil)dimetilsilan (5,1 mg, 0,022 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (8,9 mg, 0,065 mmol) in DMF (108 µL) a fost agitat timp de 1 zi la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc/hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (12 mg, randament 93%). MS (apci) m/z = 600,8 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 6-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (12 mg, 0,020 mmol) în THF (2 mL) tratată cu TBAF (100 µL, 0,10 mmol), a fost agitată timp de 3 zile la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată şi solidele au fost spălate cu MeOH. Filtratul a fost concentrat şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (6,8 mg, randament 57%). MS (apci) m/z = 485,8 (M+H).

Exemplul 110

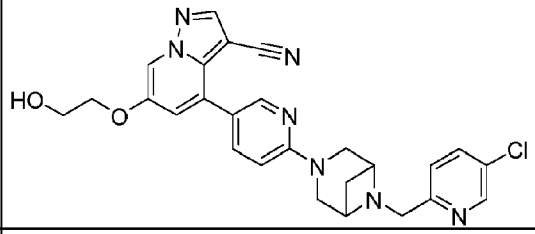
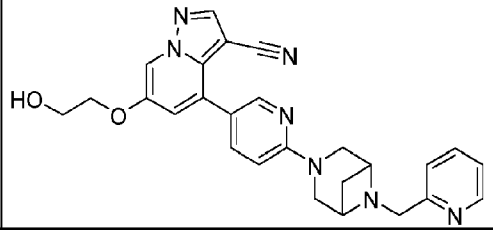


6-(2-Hidroxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

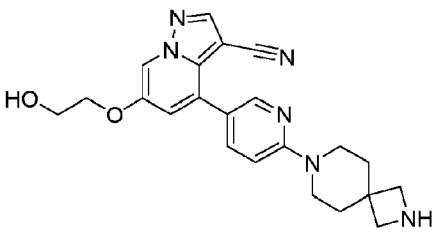
O soluţie de clorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P27;** 17 mg, 0,045 mmol) in DCE (226 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (12 mg, 0,090 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (29 mg, 0,14 mmol). După agitare timp de 3 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid şi purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (2,7 mg, randament 12%). MS (apci) m/z = 498,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,65 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,76 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,6 Hz), 4,93 (t, 1H, J=5,5 Hz), 4,11 (t, 2H, J=4,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,69 (br s, 1H), 3,64 (d, 2H, J=5,9 Hz), 3,51 (br d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H, J=8,6 Hz).

Compuşii în Tabelul **H** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **110,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare compus a fost izolat pur după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat.

Tabelul H

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
111		4-(6-(6-((5-cloropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	502,2 (M+H)
112		6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-(piridin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	468,2 (M+H)

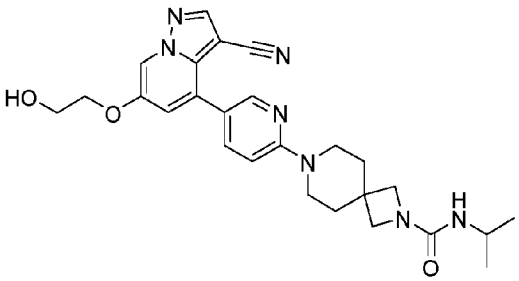
Exemplul 113



4-(6-(2,7-Diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Intr-un vas cu microunde, o suspensie de 6-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P26;** 150 mg, 0,364 mmol) şi 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxilat de *terț*-butil (247 mg, 1,09 mmol) in DMSO (2,5 mL) a fost supusă la iradiere cu microunde la 125 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între apă şi DCM şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost dizolvat in DCM (2 mL) şi tratat cu HCl 4 N în dioxani (2 mL). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul a fost concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-100% [20% MeOH cu 2% NH_4OH] in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (115 mg, randament 78%). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Exemplul 114

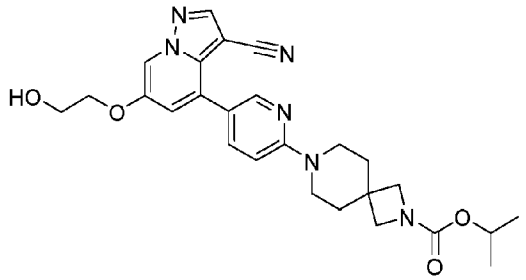


7-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izopropil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxamidă

O soluţie de 4-(6-(2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 113;** 20 mg, 0,049 mmol) in DMSO anhidru (246 µL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (26 µL, 0,15 mmol) şi 2-izocianatopropan (4,2 mg, 0,049 mmol) şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost

purificat direct prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH în DCM ca gradient de eluent) şi apoi prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu, pură. Sarea a fost dizolvată în MeOH, filtrată printr-un tub Agilent PL-HCO_3 MP SPE pentru a se neutraliza, şi filtratul a fost concentrat în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (9,1 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 490,2 (M+H).

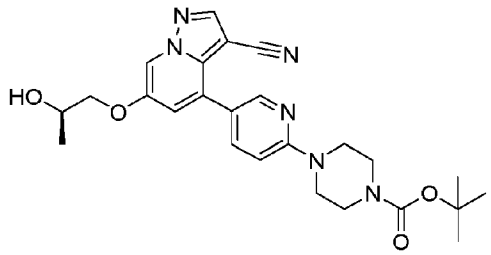
Exemplul 115



7-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxilat de izopropil

O soluţie de 4-(6-(2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 113;** 20 mg, 0,049 mmol) in DCM (247 µL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (43,2 µL, 0,247 mmol) şi cloroformiat de izopropil (7,70 µL, 0,0544 mmol) şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-15% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (6,7 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

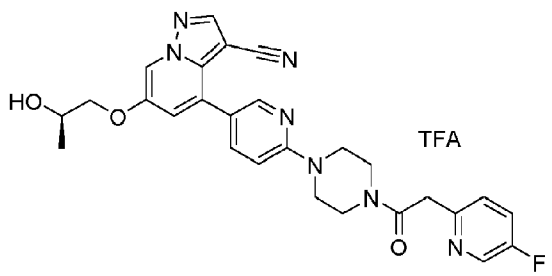
Exemplul 116



(R)-4-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 200 mg, 0,476 mmol) în DMF (5 mL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2,378 mmol) şi (R)-2-metiloxiran (166,6 µL, 2,378 mmol). După agitare timp de 22 h la 40 °C, amestecul de reacţie a fost tratat cu (R)-2-metiloxiran suplimentar (166,6 µL, 2,378 mmol) şi temperatura reacţiei a fost crescută la 50 °C. S-a adăugat o alicotă suplimentară de (R)-2-metiloxiran (166,6 µL, 2,378 mmol), şi amestecul a fost agitat timp de 3 zile la 50 °C. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (121,5 mg, randament 53%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

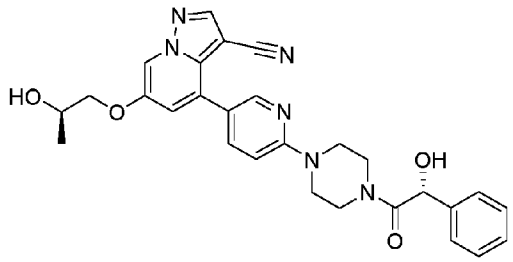
Exemplul 117



2,2,2-Trifluoroacetat de (R)-4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P28;** 7,2 mg, 0,017 mmol), acid 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetic (4,04 mg, 0,0260 mmol) şi DIEA (15,2 µL, 0,0868 mmol) în DCM (347 µL) a fost tratată cu HATU (7,26 mg, 0,0191 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Formarea unui produs diacilat (MS (apci) m/z= 652) a necesitat tratarea amestecului cu $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2,378 mmol) in MeOH. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, apoi filtrat şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (10 mg, randament 92%). MS (apci) m/z = 516,8 (M+2).

Exemplul 118

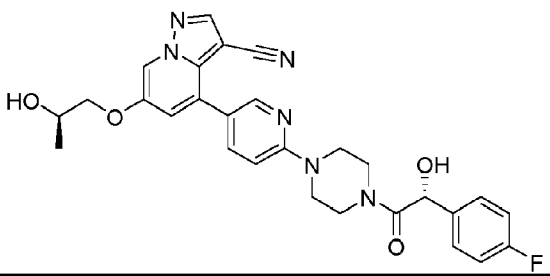


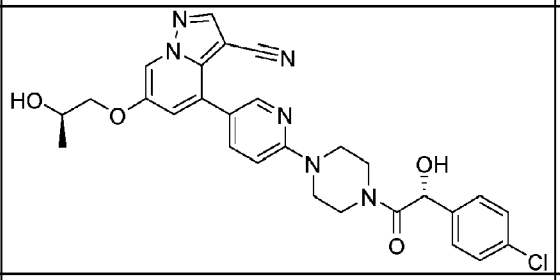
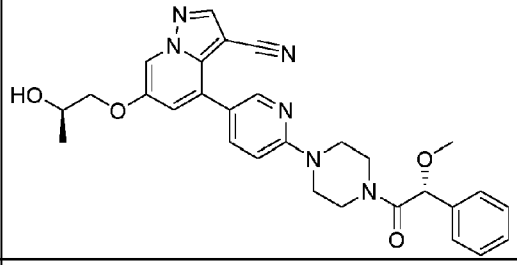
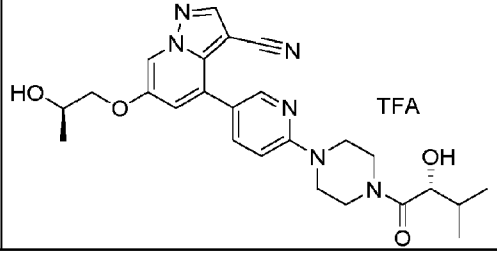
4-(6-(4-((R)-2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P28;** 100 mg, 0,241 mmol), acid D-(-)mandelic (45,8 mg, 0,301 mmol) şi DIEA (210 µL, 1,21 mmol) în DCM (1,21 mL) a fost tratată cu HATU (110 mg, 0,289 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost filtrat, şi filtratul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea a fost dizolvată în DCM şi MeOH şi purificată prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (68 mg, randament 45%). MS (apci) m/z = 512,8 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ -) δ: 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 5,25 (s, 1H), 4,38 (br m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,31 (d, 3H, J=6,2 Hz).

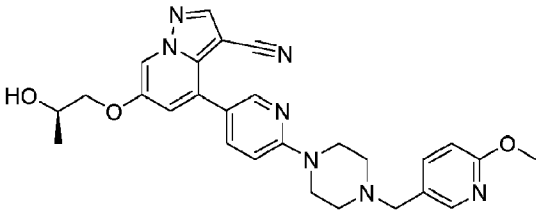
Compuşii din Tabelul I au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **118,** inlocuind acidul D-(-)mandelic cu aldehida adecvată, şi utilizând cantităţi variate de HATU (1,1 - 1,25 echivalenţi) şi DIEA (3,5 - 5 echivalenţi). Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Fiecare compus a fost izolat pur folosind o singură purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Unele condiţii cromatografice au condus la izolarea sării 2,2,2-trifluoroacetat a compusului din titlu.

Tabelul I

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
119		4-(6-(4-((R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	531,2 (M+H)
120		4-(6-(4-((R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-	547,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		3-carbonitril	
121		6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	527,2 (M+H)
122		2,2,2-trifluoroacetat de 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	478,9 (M+H)

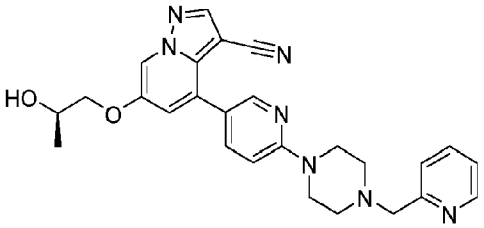
Exemplul 123



(R)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P29;** 15 mg, 0,040 mmol) şi 6-metoxinicotinaldehidă (10,9 mg, 0,0793 mmol) în DCE (396 µL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (33,6 mg, 0,159 mmol), şi agitată timp de 1 zi la 50 °C. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura ambiantă şi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-20% DCM/MeOH ca gradient de eluent). Produsul izolat a fost purificat suplimentar prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH şi sonicată cu $K_2CO_{3(s)}$. Suspensia rezultată a fost filtrată, şi concentrată în vid pentru furnizarea compusului din titlu pur (6,5 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6)δ: 8,42 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,3, 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=8,2, 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J=9,0Hz), 6,79 (d, 1H, J=8,6 Hz), 4,15-4,11 (m, 1H),4,00 (dd, 1H, J = 9,0, 5,4 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 9,4, 7,4 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 4H), 1,28 (d, 2H, J=6,3 Hz).

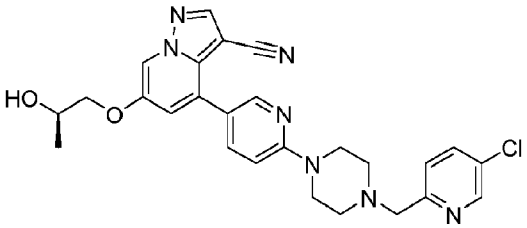
Exemplul 124



(R)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P29;** 15 mg, 0,040 mmol) în DCE (396 µL) şi MeOH (5 picături) a fost tratată cu picolinaldehidă (7,6µL, 0,079 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (33,6 mg, 0,159 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 50 °C, inainte de a introduce suplimentar $NaBH(AcO)_3$ (33,6 mg, 0,159 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat încă 2 h la 50 °C, apoi răcit la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-20% DCM/MeOH ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (12 mg, randament 64%). MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

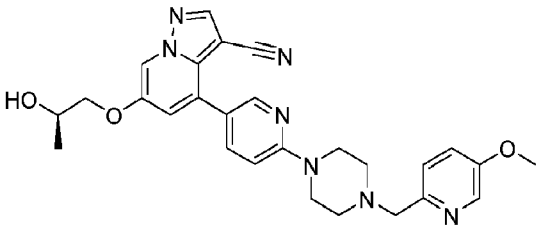
Exemplul 125



(R)-4-(6-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P28;** 11 mg, 0,027 mmol), 5-cloropicolinaldehidă (7,5 mg, 0,053 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (17 mg, 0,080 mmol) in DCE (530 µL) a fost agitată timp de 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de 0-100% EtOAc in hexani urmat de 10% MeOH în EtOAc ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (7 mg, randament 52%). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

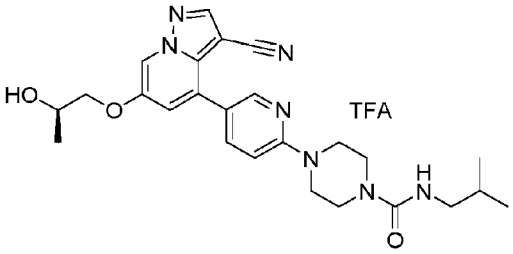
Exemplul 126



(R)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (13 mg, randament 98%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **125,** inlocuind 5-cloropicolinaldehida cu 5-metoxipicolinaldehidă. MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

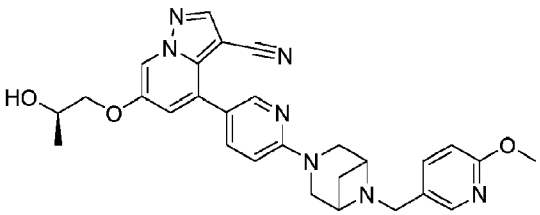
Exemplul 127



2,2,2-Trifluoroacetat de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P28;** 15 mg, 0,0362 mmol) şi DIEA (31,6 µL, 0,181 mmol) în DMA (723 µL) a fost tratată cu cloroformiat de 4-nitrofenil (8,74 mg, 0,0434 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la 0 °C, s-a adăugat izobutilamină (13,2 mg, 0,181 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 zi la 80 °C, înainte de a adăuga suplimentar izobutil amină (13 mg, 0,181 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la 80 °C. Amestecul rezultat a fost diluat cu MeOH şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (15,6 mg, randament 73%). MS (apci) m/z = 477,9 (M+H).

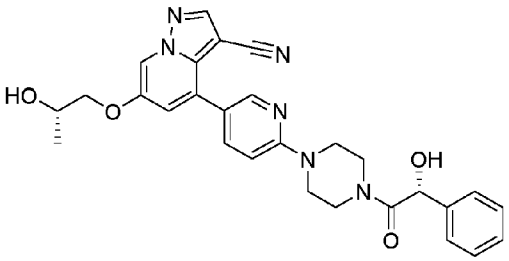
Exemplul 128



6-((R)-2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P30;** 11,8 mg, 0,0276 mmol) in DCE (396 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (7,58 mg, 0,0553 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (17,6 mg, 0,0829 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (7 mg, randament 50%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

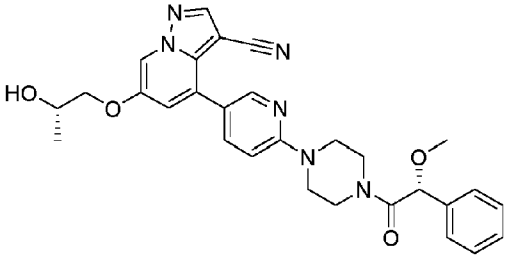
Exemplul 129



4-(6-(4-((R)-2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P31;** 13,8 mg, 0,0333 mmol), acid (R)-2-hidroxi-2-fenilacetic (5,31 mg, 0,0349 mmol), DIEA (20,3 µL, 0,116 mmol) în DCM (333 µL) a fost tratată cu HATU (13,9 mg, 0,0366 mmol), apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost încărcat direct pe o coloană rapidă echilibrată cu hexani şi eluat cu gradient 0-100% DCM/hexani până la 0-20% MeOH in DCM pentru a furniza compusul din titlu pur (8 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

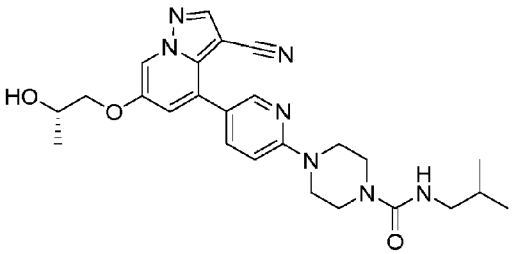
Exemplul 130



6-((S)-2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (8 mg, randament 49%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **129,** inlocuind acidul (R)-2-hidroxi-2-fenilacetic cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic. MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

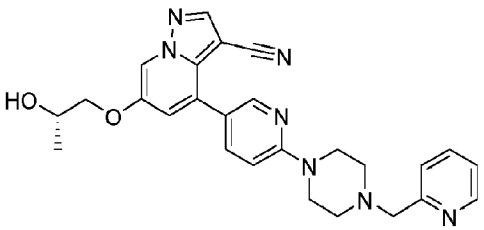
Exemplul 131



(S)-4-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P31;** 15,6 mg, 0,0376 mmol) şi DIEA (32,8 µL, 0,188 mmol) în DMA (752 µL) a fost tratată cu cloroformiat de 4-nitrofenil (7,96 mg, 0,0395 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la 0 °C s-a adăugat izobutilamină (13,7 mg, 0,188 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 zi la 80 °C, şi apoi s-a adăugat suplimentar izobutil amină (13,7 mg, 0,188 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la 80 °C. Amestecul rezultat a fost diluat cu MeOH şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Produsul izolat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM cu 1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (4 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

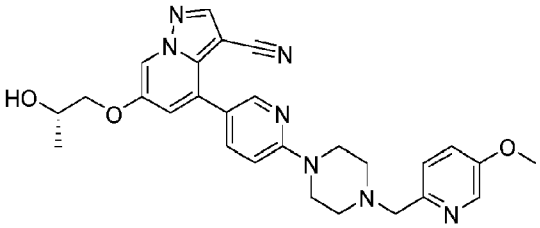
Exemplul 132



(S)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P32**; 20 mg, 0,053 mmol) şi picolinaldehidă (6,3 µL, 0,066 mmol) in DMF (528,5 µL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (22,4 mg, 0,106 mmol). După agitare 1 zi la temperatura ambiantă, amestecul a fost filtrat printr-un filtru seringă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM/MeOH 4:1 (20 mL) şi tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ (10 mL) pentru a furniza compusul din titlu pur (17 mg, randament 69%). MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

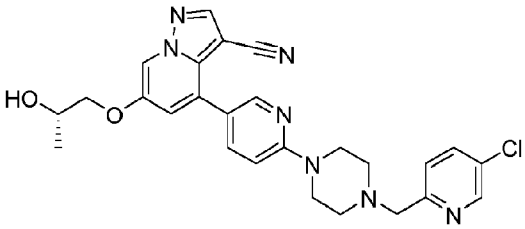
Exemplul 133



(S)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P31;** 11 mg, 0,027 mmol), 5-metoxipicolinaldehidă (7,3 mg, 0,053 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (17 mg, 0,080 mmol) in DMF (530 µL) a fost agitată timp de 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de 0-100% EtOAc in Hexani urmat de 10% MeOH/EtOAc ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (13 mg, randament 98%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

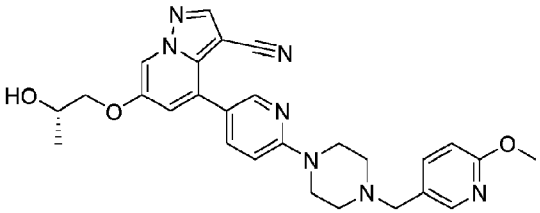
Exemplul 134



(S)-4-(6-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (8 mg, randament 60%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 1**33,** inlocuind 5-metoxipicolinaldehida cu 5-cloropicolinaldehidă. MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

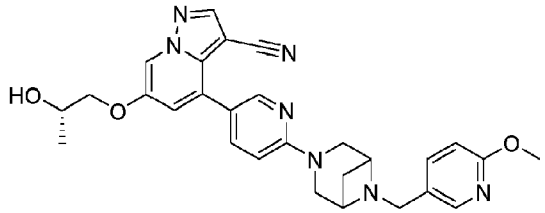
Exemplul 135



(S)-6-(2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P24;** 10 mg, 0,018 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (16 mg, 0,11 mmol) în DMF (227 µL) a fost tratată cu (S)-2-metiloxiran (13 mg, 0,23 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 1 zi la 50 °C. Amestecul de reacţie a fost încărcat direct pe o coloană rapidă echilibrată cu hexani şi eluat cu 0-100% DCM/hexani apoi 0-20% MeOH in DCM pentru a furniza compusul din titlu pur (5,5 mg, randament 49%). MS (apci) m/z = 499,8 (M+H).

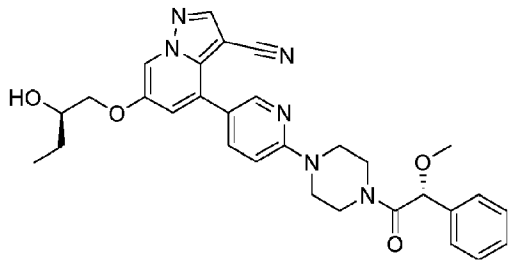
Exemplul 136



6-((S)-2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P33;** 13,1 mg, 0,0261 mmol) in DCE (130 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (7,15 mg, 0,0522 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (16,6 mg, 0,0782 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (7 mg, randament 53%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

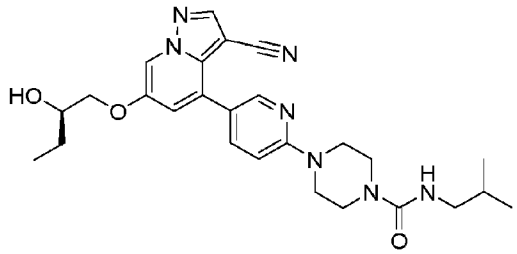
Exemplul 137



6-((R)-2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P34;** 11,4 mg, 0,0266 mmol), acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (4,64 mg, 0,0279 mmol) şi DIEA (16,2 µL, 0,0930 mmol) în DCM (266 µL, 0,0266 mmol) a fost tratată cu HATU (11,1 mg, 0,0292 mmol) şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost încărcat direct pe o coloană rapidă echilibrată cu hexani şi eluat cu 0-100% DCM/hexani şi apoi 0-20% MeOH in DCM pentru a furniza compusul din titlu pur (5,6 mg, randament 39%). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

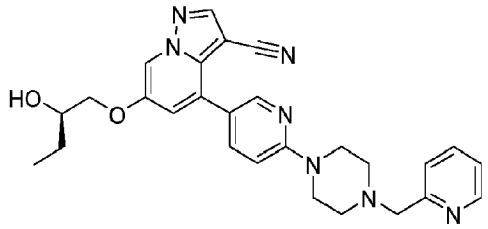
Exemplul 138



(R)-4-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P34;** 15,3 mg, 0,0357 mmol) şi DIEA (31,2 µL, 0,178 mmol) în DMA (713 µL) a fost tratată cu cloroformiat de 4-nitrofenil (7,55 mg, 0,0375 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la 0 °C, s-a adăugat izobutilamină (13,0 mg, 0,178 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 1 zi la 80 °C, şi apoi s-a adăugat suplimentar izobutil amină (13 mg, 0,178 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la 80 °C, apoi diluat cu MeOH şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Produsul izolat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe silice (0-20% DCM/MeOH/1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (2,02 mg, randament 11%). MS (apci) m/z = 492,2 (M+H).

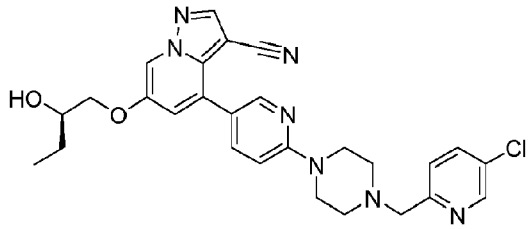
Exemplul 139



(R)-6-(2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P35;** 15,3 mg, 0,0357 mmol) şi picolinaldehidă (3,38 µL, 0,0382 mmol) în DCE (764 µL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (8,1 mg, 0,0382 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (4 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 483,9 (M+H).

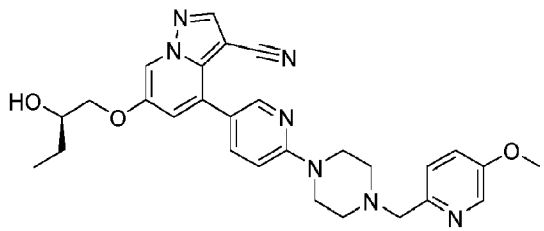
Exemplul 140



(R)-4-(6-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P34;** 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehidă (7,3 mg, 0,051 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (16 mg, 0,077 mmol) in DCE (513 µL) a fost agitată 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de 0-100% EtOAc in Hexani urmat de 10% MeOH/EtOAc ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (7 mg, randament 53%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

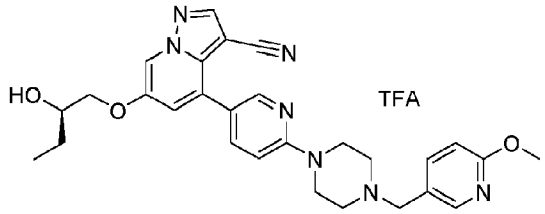
Exemplul 141



(R)-6-(2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (8 mg, randament 61%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 1**40,** inlocuind 5-cloropicolinaldehida cu 5-metoxipicolinaldehidă. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

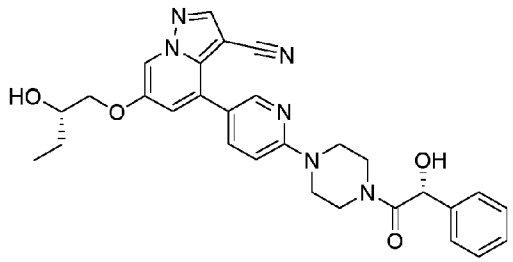
Exemplul 142



2,2,2-Trifluoroacetat de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P24;** 10 mg, 0,018 mmol), (R)-(+)-1,2-Epoxibutan (1,63 mg, 0,0227 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (9,39 mg, 0,0680 mmol) în DMF (113 µL) a fost agitat 1 zi la 50 °C. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (14 mg, randament 99%). MS (apci) m/z = 513,8 (M+H).

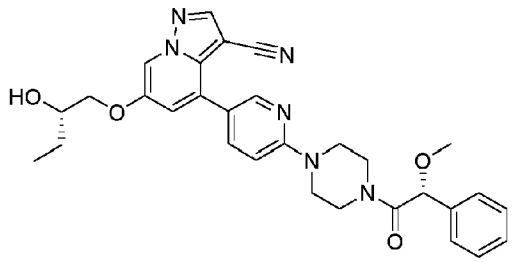
Exemplul 143



4-(6-(4-((R)-2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P36;** 17,2 mg, 0,0401 mmol), acid (R)-2-hidroxi-2-fenilacetic (6,41 mg, 0,0421 mmol), DIEA (24,5 µL, 0,140 mmol) în DCM (401 µL) a fost tratată cu HATU (16,8 mg, 0,0441 mmol), şi apoi agitată 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost încărcat direct pe o coloană rapidă echilibrată cu hexani şi eluat cu un gradient de 0-100% DCM/hexani şi apoi 0-20% MeOH in DCM pentru a furniza compusul din titlu pur (7,5 mg, randament 33,69%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

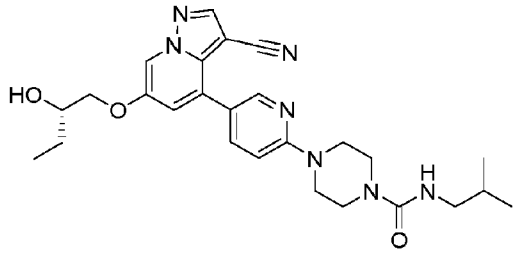
Exemplul 144



6-((S)-2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (8 mg, randament 30%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **143,** inlocuind acidul (R)-2-hidroxi-2-fenilacetic cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic. MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

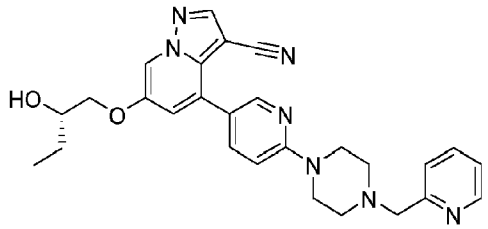
Exemplul 145



(S)-4-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P36;** 23 mg, 0,0536 mmol) şi DIEA (46,8 µL, 0,127 mmol) în DMA (1,072 mL) a fost tratată cu cloroformiat de 4-nitrofenil (11,3 mg, 0,0563 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la 0 °C, s-a adăugat izobutilamină (19,6 mg, 0,268 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 1 zi la 80 °C, şi apoi s-a adăugat suplimentar izobutil amină (11 mg, 0,06 mmol). Amestecul a fost agitat timp de încă 4 h la 80 °C, apoi răcit la temperatura ambiantă, diluat cu MeOH şi purificat direct pe C18 cu fază inversă (5-95% ACN apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Produsul izolat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (3 mg, randament 11%). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

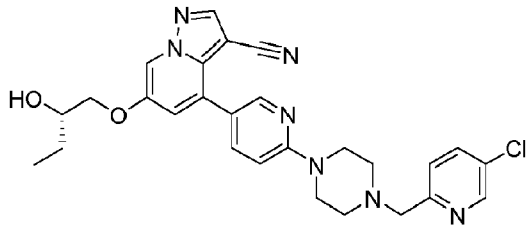
Exemplul 146



(S)-6-(2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie agitată de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P37;** 14 mg, 0,0357 mmol) şi picolinaldehidă (3,79 µL, 0,0428 mmol) în DCE (713,5 µL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (22,7 mg, 0,107 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă şi apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (5,4 mg, randament 31%). MS (apci) m/z = 483,8 (M+H).

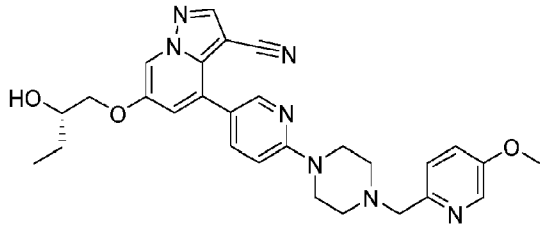
Exemplul 147



(S)-4-(6-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P36;** 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehidă (7,3 mg, 0,051 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (16 mg, 0,077 mmol) in DCE (513 µL) a fost agitată 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de 0-100% EtOAc in Hexani urmat de 10% MeOH/EtOAc ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (9 mg, randament 68%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

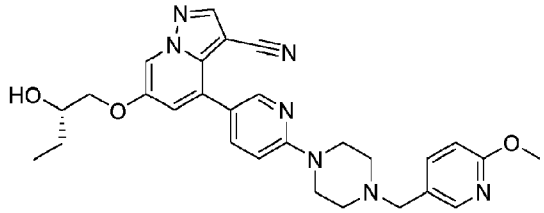
Exemplul 148



(S)-6-(2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (6,5 mg, randament 49%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 1**47,** inlocuind 5-cloropicolinaldehida cu 5-metoxipicolinaldehidă. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

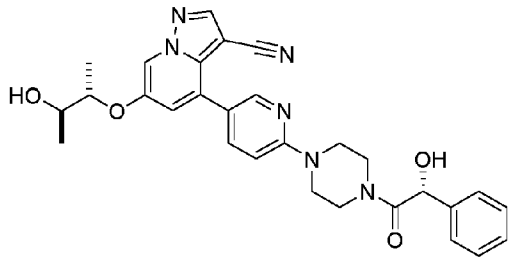
Exemplul 149



(S)-6-(2-Hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P37;** 11 mg, 0,026 mmol) în DCE (513 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (5,87 mg, 0,0428 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (22,7 mg, 0,107 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă şi apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (8,3 mg, randament 45%). MS (apci) m/z = 513,8 (M+H).

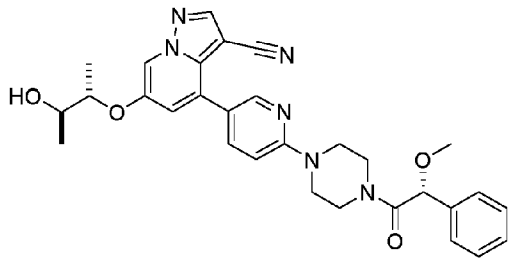
Exemplul 150



4-(6-(4-((R)-2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2*S,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

O soluţie de clorhidrat de 6-(((2*S**,3*R**)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P38;** 25 mg, 0,0583 mmol), acid (R)-2-hidroxi-2-fenilacetic (9,31 mg, 0,0612 mmol) şi DIEA (35,6 µL, 0,204 mmol) în DCM (583 µL) a fost tratată cu HATU (24,4 mg, 0,0641 mmol), şi apoi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Produsul izolat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM cu 0,1% NH4OH ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (2 mg, randament 7%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

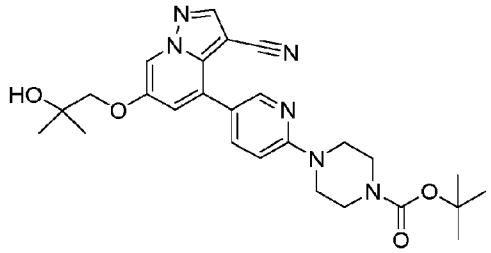
Exemplul 151



6-(((2S,3R)-3-Hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (3 mg, randament 10%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **150,** inlocuind acidul (R)-2-hidroxi-2-fenilacetic cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic. MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

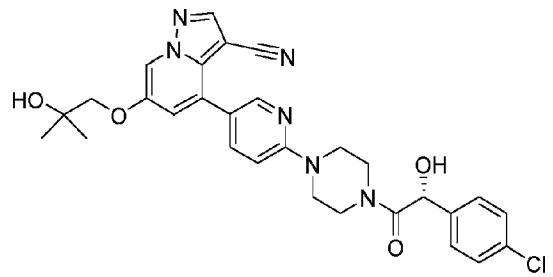
Exemplul 152



4-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil

O suspensie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 200 mg, 0,476 mmol) in DMF (5 mL) a fost tratat secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) şi 2,2-dimetiloxiran (171 mg, 2,38 mmol). După agitare peste noapte la 40 °C, amestecul de reacţie a fost tratat suplimentar cu 2,2-dimetiloxiran (171 mg, 2,38 mmol), şi temperatura reacţiei a fost crescută la 50 °C. Amestecul a fost agitat timp de 24 h la 50 °C, şi apoi s-a adăugat o altă alicotă de 2,2-dimetiloxiran (171 mg, 2,38 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 zile la 50 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/ apă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (89,6 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

Exemplul 153

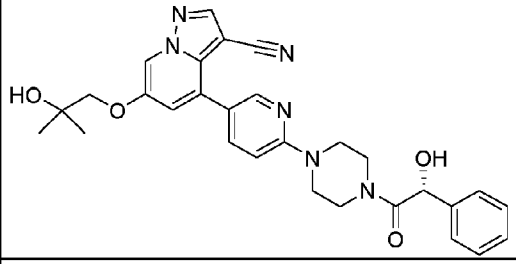
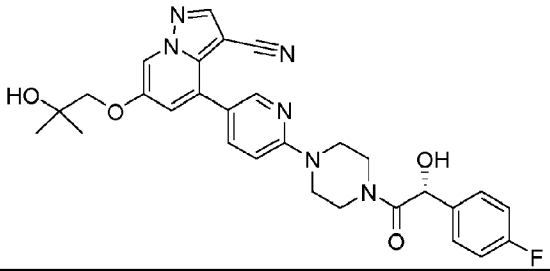
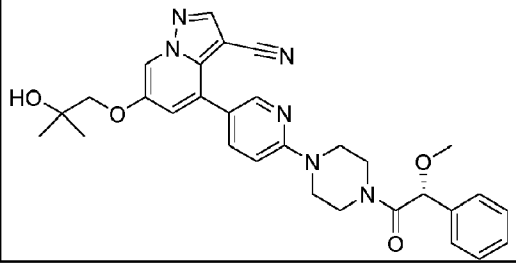


(R)-4-(6-(4-(2-(4-Clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

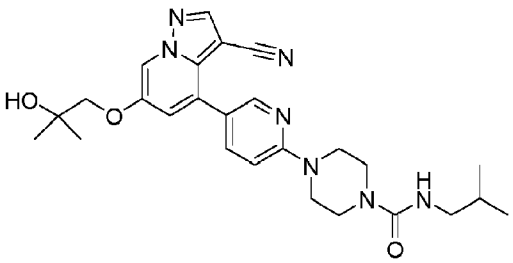
Clorhidrat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P39;** 30 mg, 0,0699 mmol), acid (R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetic (13,1 mg, 0,0699 mmol), DIEA (61,1 µL, 0,350 mmol) şi HATU (33,2 mg, 0,0874 mmol) s-au adăugat secvenţial la DCM (0,7 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de 0-100% EtOAc în hexani urmată de 10% MeOH/ EtOAc ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (28 mg, randament 71%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

Compuşii din Tabelul **J** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **153,** inlocuind acidul (R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetic cu acid carboxilic adecvat, şi utilizând cantităţi variate de HATU (1,1 - 1,25 echivalenţi) şi DIEA (1 - 3,5 echivalenţi). Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizand un gradient de eluent adecvat.

Tabelul J

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
154		(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	527,2 (M+H)
155		(R)-4-(6-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	545,3 (M+H)
156		(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	541,2 (M+H)

Exemplul 157

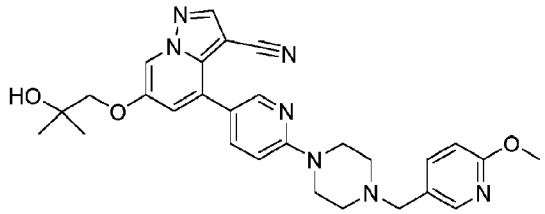


4-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de clorhidrat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P39;** 15 mg, 0,035 mmol) şi DIEA (30,5 µL, 0,175 mmol) în DMA (699 µL) a fost tratată cu cloroformiat de 4-nitrofenil (7,40 mg, 0,0367 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la 0 °C, s-a adăugat izobutilamină (7,40 mg, 0,0367 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 1 zi la 80 °C, şi apoi s-a adăugat suplimentar izobutil amină (8 mg, 0,04 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la 80 °C Amestecul a fost diluat cu MeOH şi purificat direct pe C18 cu fază inversă (5-95% ACN apă cu 0,1% TFA ca

gradient de eluent) şi apoi prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM cu 1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (5,6 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

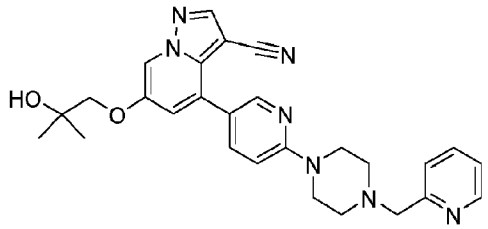
Exemplul 158



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P40;** 15 mg, 0,038 mmol) şi 6-metoxinicotinaldehidă (10,5 mg, 0,0764 mmol) în DCE (382 µL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (32,4 mg, 0,153 mmol) şi agitată 1 zi la 50 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă şi apoi purificat direct prin cromatografie pe silice (0-20% DCM/MeOH ca gradient de eluent). Produsul izolat a fost purificat suplimentar prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată in MeOH şi sonicat cu $K_2CO_{3(s)}$. Suspensia rezultată a fost filtrată, şi filtratul a fost concentrat în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (6,9 mg, randament 35%). MS (apci) m/z = 514,3 (M+H).

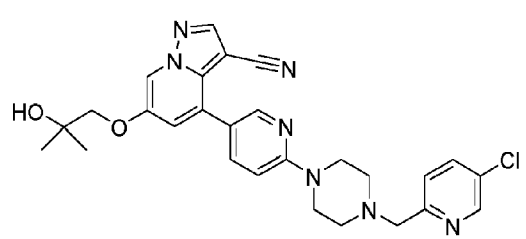
Exemplul 159



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P40;** 20 mg, 0,051 mmol) şi picolinaldehidă (6,1 µL, 0,064 mmol) în DMF (510 µL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (21,6 mg, 0,102 mmol) şi agitată 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul a fost filtrat printr-un filtru seringă şi apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în DCM/MeOH 4:1 (10 mL tratată cu $K_2CO_{3(s)}$ intr-o baie cu ultrasunete. Suspensia rezultată a fost filtrată, şi filtratul a fost concentrat în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (11 mg, randament 45%). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

Exemplul 160

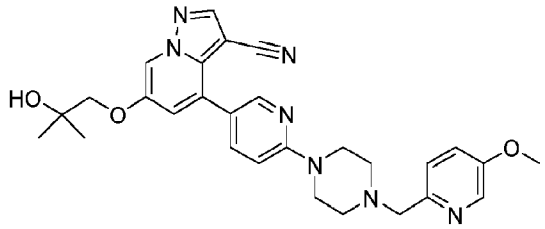


4-(6-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P39;** 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehidă (7,3 mg, 0,051 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (16 mg, 0,077 mmol), în DCE (513 µL)

a fost agitată 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (eluand cu un gradient in trepte de 0-100% EtOAc in Hexani urmat de 10% MeOH/EtOAc) pentru a furniza compusul din titlu pur (7 mg, randament 53%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

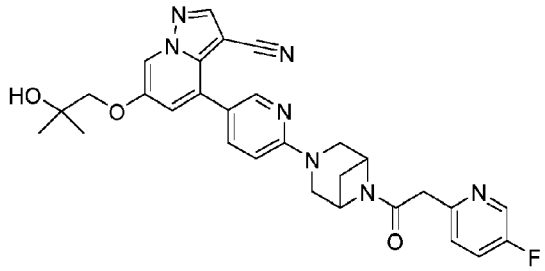
Exemplul 161



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (8,89 mg, randament 68%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **160,** inlocuind 5-cloropicolinaldehidă cu 5-metoxipicolinaldehidă. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

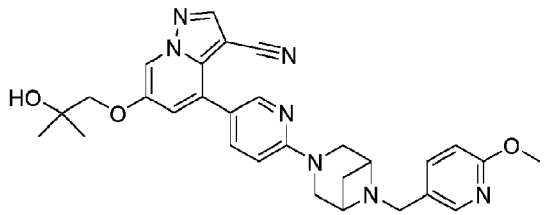
Exemplul 162



4-(6-(6-(2-(5-Fluoropiridin-2-il)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P44;** 25 mg, 0,0618 mmol) in DCM (1,24 mL) a fost tratată secvenţial cu acid 2-(5-fluoropiridin-2-il) acetic (11,5 mg, 0,0742 mmol), HATU (28,2 mg, 0,0742 mmol) şi DIEA (43,1 µL, 0,247 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient in trepte de 0-100% DCM in Hexani urmat de 0-60% [78% DCM/20% MeOH/2% NH_4OH] în DCM ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (2,94 mg, randament 9%). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Exemplul 163



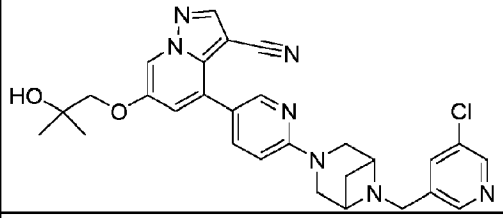
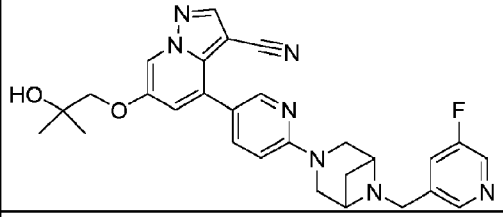
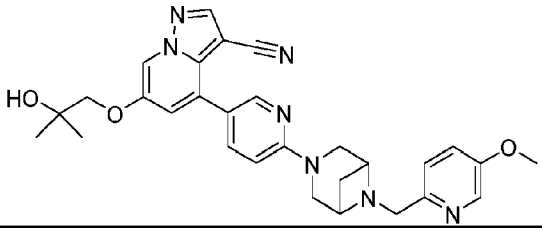
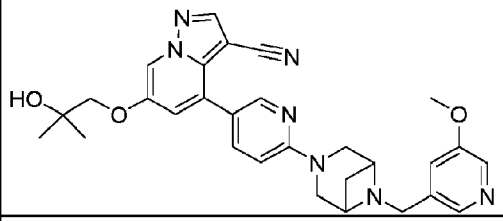
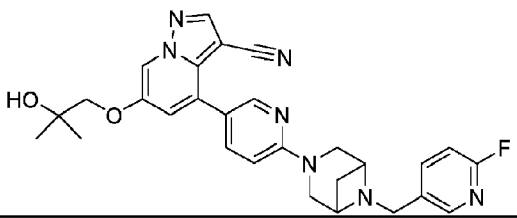
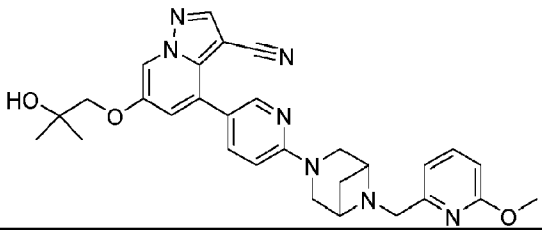
6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

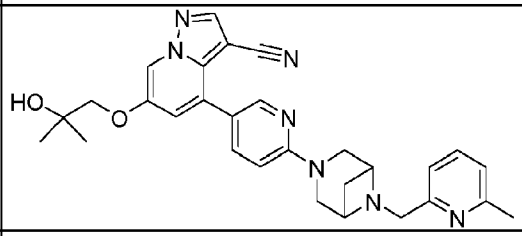
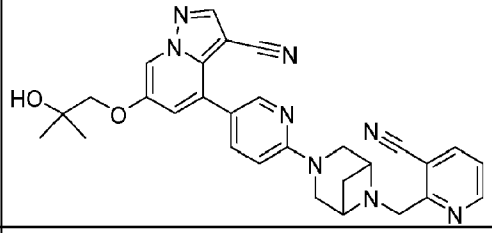
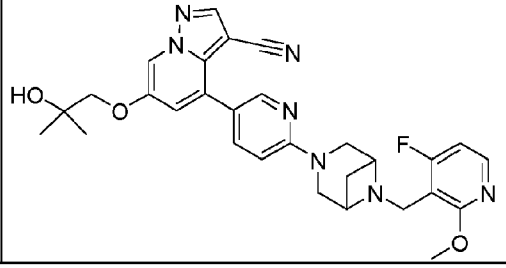
O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 12,2 mg, 0,0277 mmol) în DCE (513 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (7,59 mg, 0,0553 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (17,6 mg, 0,0830 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (13,59 mg, randament 93%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,64 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,64 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,73 (d, 1H,

J=8,2 Hz), 4,67 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (d, 2H, J=12,5 Hz), 3,64 (d, 2H, J=5,9Hz), 3,51 (br d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,20 (s, 6H).

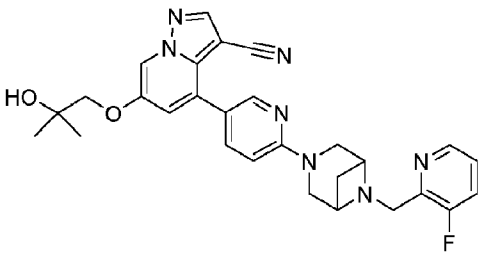
Compuşii din Tabelul **K** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **163,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu aldehida adecvată (1 sau 2 echivalenţi). Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizand un gradient de eluent adecvat.

Tabelul K

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
164		4-(6-(6-((5-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	530,2 (M+H)
165		4-(6-(6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	514,2 (M+H)
166		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	526,2 (M+H)
167		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	526,2 (M+H)
168		4-(6-(6-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	514,25 (M+H)
169		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	526,2 (M+H)
170		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-	510,2

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		metilpiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	(M+H)
171		4-(6-(6-((3-cianopiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	521,2 (M+H)
172		4-(6-(6-((4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	544,2 (M+H)

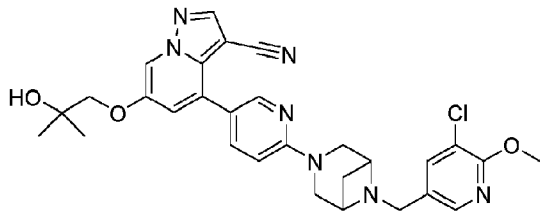
Exemplul 173



4-(6-(6-((3-Fluoropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 25,3 mg, 0,0530 mmol), în DCM (1 mL) a fost tratată secvenţial cu 3-fluoro-2-formylpiridină (19,9 mg, 0,159 mmol),$NaBH(AcO)_3$ (33,7 mg, 0,159 mmol) şi AcOH (2 picături). După agitare timp de 60 h la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (18,2 mg, randament 67%). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

Exemplul 174

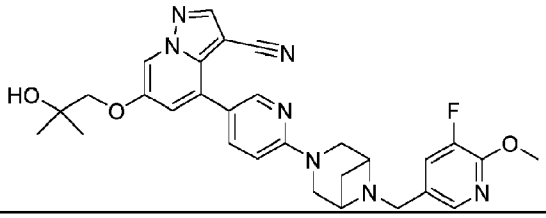
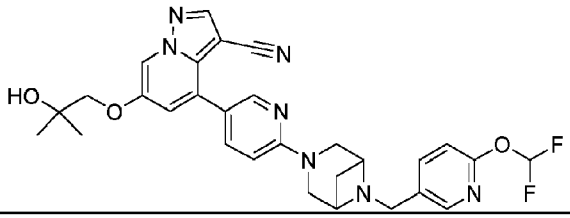
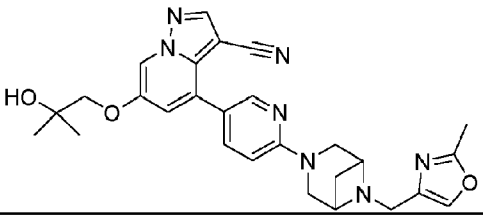


4-(6-(6-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

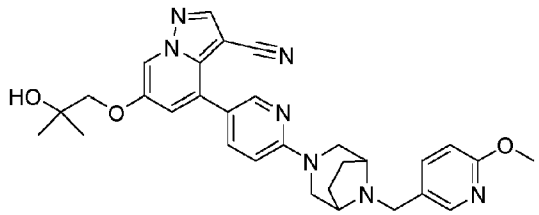
O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 30 mg, 0,063 mmol), în DCM (1 mL) a fost tratată cu DIEA (27 µL, 0,16 mmol) şi agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost tratat secvenţial cu 5-cloro-6-metoxinicotinaldehidă (11 mg, 0,063 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (27 mg, 0,13 mmol). După agitare 12 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM şi spălat cu $Na_2CO_{3(aq)}$ 10%. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (10% MeOH/ DCM cu 1% NH_4OH ca eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (22 mg, randament 63%). MS (apci) m/z = 560,3 (M+H).

Compuşii din Tabelul **L** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **174,** inlocuind 5-cloro-6-metoxinicotinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Acolo unde s-a notat (*), prelucrarea apoasă a fost omisă, şi a fost utilizată purificarea cromatografică directă a amestecului de reacţie solubilizat pentru a izola compusul din titlu.

Tabelul L

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
175		4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	544,2 (M+H)
176		4-(6-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	562,2 (M+H)
177		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metiloxazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)

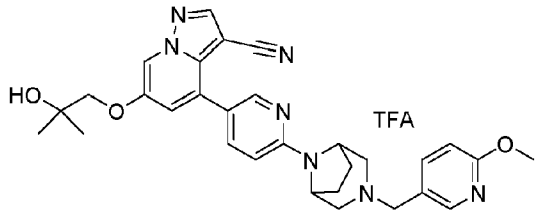
Exemplul 178



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(8-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de clorhidrat de 4-(6-(3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P45;** 24 mg, 0,053 mmol), 6-metoxinicotinaldehidă (36,17 mg, 0,2638 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (55,9 mg, 0,264 mmol) în DCE (264 µL) a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost partiţionat intre DCM şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% DCM/ MeOH ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (19,76 mg, randament 69%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Exemplul 179

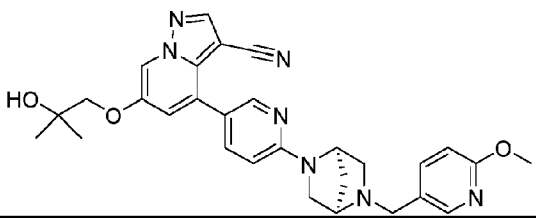


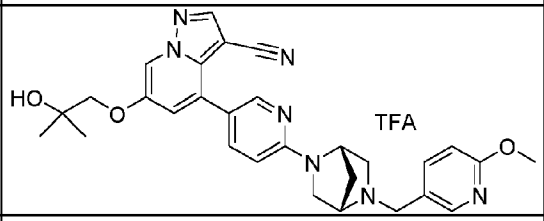
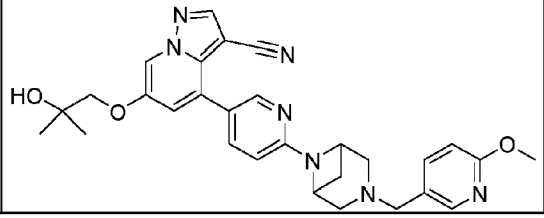
2,2,2-Trifluoroacetat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42;** 20 mg, 0,0613 mmol), clorhidrat de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan (**Intermediar R7;** 49,6 mg, 0,184 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (42,4 mg, 0,306 mmol) în DMSO (613 µL) a fost agitat la 80 °C până la reacţie completă (aşa cum s-a determinat prin LCMS). Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi apoi filtrat. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (28,14 mg, randament 85%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

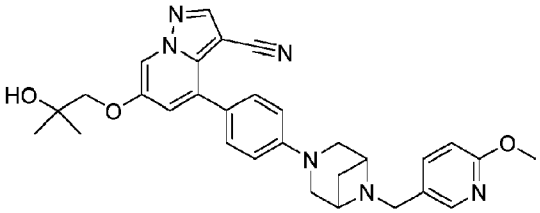
Compuşii din Tabelul **M** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **179,** inlocuind clorhidratul de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan (**Intermediar R7**) cu intermediarul biciclic-piperazinic adecvat (**Intermediar R5, R6, sau R12**), şi acolo unde s-a notat (*), s-au utilizat 15 echivalenţi de $K_2CO_{3(s)}$. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Unele condiţii cromatografice au condus la izolarea sării 2,2,2-trifluoroacetat a compusului din titlu.

Tabelul M

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
180		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	526,3 (M+H)
181		2,2,2-trifluoroacetat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-	526,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
182		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	526,2 (M+H)

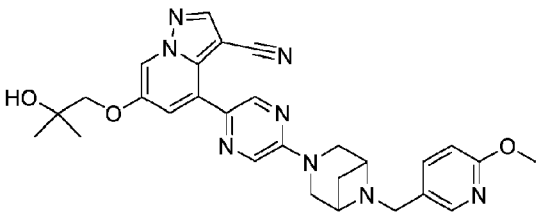
Exemplul 183



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)pirazolo,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P49;** 63 mg, 0,16 mmol), 6-metoxinicotinaldehidă (27,8 mg, 0,20 mmol) şi AcOH (1,8 µL, 0,031 mmol) în DCM (1 mL) a fost agitat 10 min la temperatura ambiantă înainte de adăugarea $NaBH(AcO)_3$ (49,6 mg, 0,23 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (20% acetonă în DCM cu 0,05% NH_4OH ca eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (27 mg, randament 31%). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H).

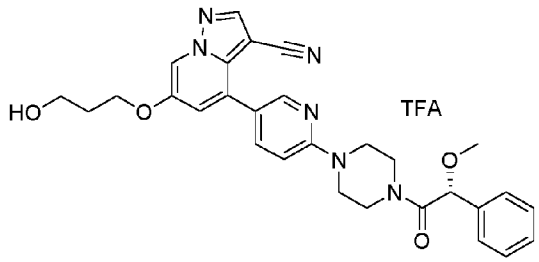
Exemplul 184



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1 ,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (24 mg, randament 47%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **183,** inlocuind 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P49**) cu 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P50**). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Exemplul 185

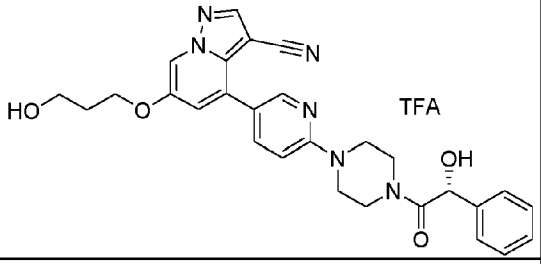
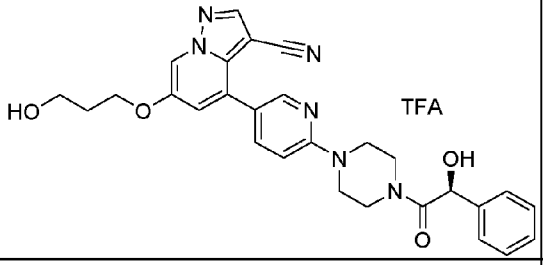
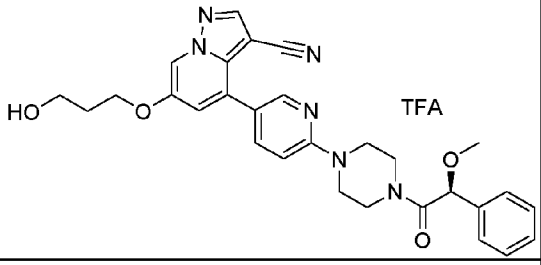


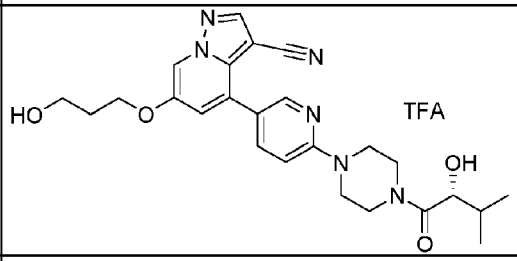
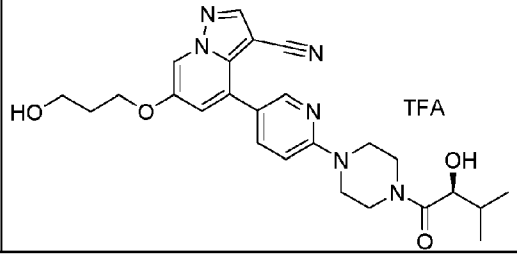
2,2,2-Trifluoroacetat de (R)-6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P51;** 21 mg, 0,051 mmol), acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (10,1 mg, 0,061 mmol), HATU (23,1 mg, 0,061 mmol) şi DIEA (26,2 µL, 0,20 mmol) a fost suspendată în DCM (253 µL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (22,2 mg, randament 69%). MS (apci) m/z = 526,8 (M+H).

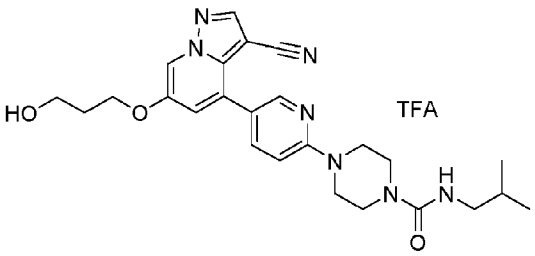
Compuşii din Tabelul **Q** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **185,** inlocuind acidul (R)-2-metoxi-2-fenilacetic cu acidul carboxilic adecvat. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizand un gradient de eluent adecvat.

Tabelul Q

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
186		2,2,2-trifluoroacetat de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,8 (M+H)
187		2,2,2-trifluoroacetat de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,8 (M+H)
188		2,2,2-trifluoroacetat de (S)-6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	526,8 (M+H)
189		2,2,2-trifluoroacetat de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	478,9 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
190		2,2,2-trifluoroacetat de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	478,9 (M+H)
*1,1 echivalenţi HATU şi 1,1 echivalenţi acid D-(-)mandelic au fost utilizaţi în acest exemplu			

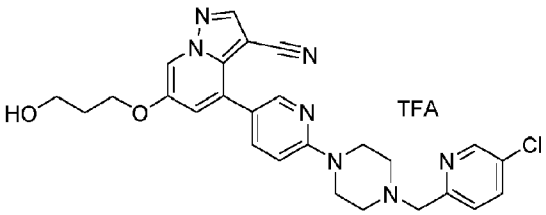
Exemplul 191



2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(5-(3-ciano-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de clorhidrat de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P51;** 14 mg, 0,0337 mmol) şi DIEA (29,5 µL, 0,169 mmol) în DMA (675 µL) a fost tratată cu cloroformiat de 4-nitrofenil (7,14 mg, 0,0354 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la 0 °C, s-a adăugat izobutilamină (12,3 mg, 0,169 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 zi la 80 °C înainte de adăugarea suplimentară de izobutil amină (12 mg, 0,17 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la 80 °C Amestecul rezultat a fost diluat cu MeOH şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/ apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (12,8 mg, randament 64%). MS (apci) m/z = 477,9 (M+H).

Exemplul 192



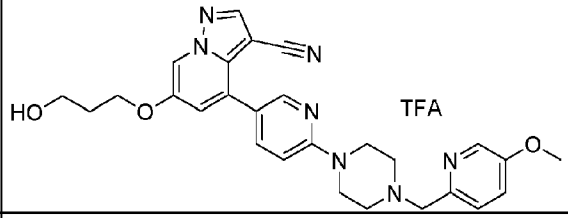
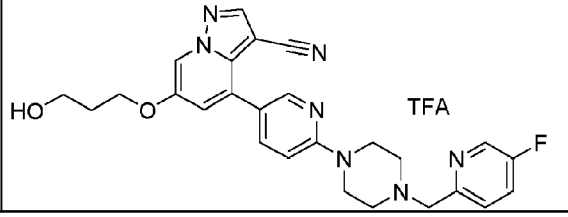
2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de clorhidrat de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P51;** 12,1 mg, 0,0292 mmol), 5-cloropicolinaldehidă (8,26 mg, 0,0583 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (18,5 mg, 0,0875 mmol) in DCE (583 µL) a fost agitat timp de 1 zi la temperatura ambiantă. Amestecul a fost purificat direct prin

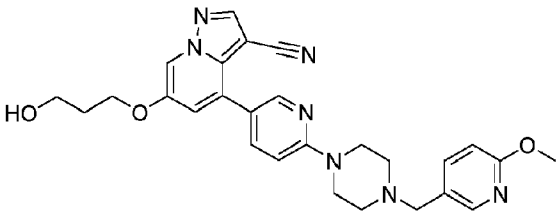
cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/ apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (17,1 mg, randament 95%). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

Compuşii din Tabelul **R** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **192,** inlocuind (5-cloropicolinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat.

Tabelul R

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
193		2,2,2-trifluoroacetat de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
194		2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitril	488,2 (M+H)

Exemplul 195

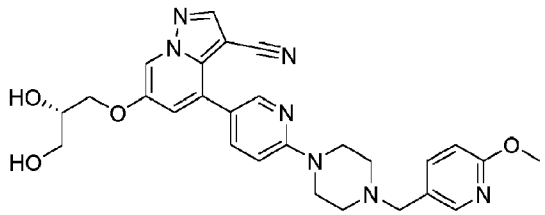


6-(3-Hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 6-(3-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-(6-(4-((6-metoxiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P24:** 28 mg, 0,0634 mmol), (3-bromopropoxi)(*terţ*-butil)dimetilsilan (14,5 µL, 0,0793 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (26,3 mg, 0,190 mmol) în DMF (317 µL) a fost agitat 1 zi la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% EtOAc/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (420 mg, randament 49%). MS (apci) m/z = 614,9 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 6-(3-((*terţ*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (35 mg, 0,0570 mmol) în THF (1,14 mL) a fost tratată cu TBAF (114 µL, 0,114 mmol) şi a fost agitată timp de 1 zi la 60 °C. Amestecul rezultat a fost purificat direct la început prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/ apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) apoi prin cromatografie pe silice (0-20% DCM/MeOH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (8,8 mg, randament 31%). MS (apci) m/z = 499,8 (M+H).

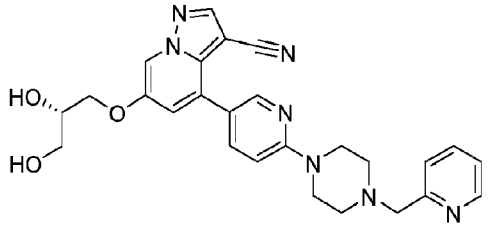
Exemplul 196



(S)-6-(2,3-Dihidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P52;** 20 mg, 0,0507 mmol) în DCE (507 µL) a fost tratat secvenţial cu 6-metoxi-3-piridinăcarboxaldehidă (6,95 mg, 0,0507 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (32,2 mg, 0,152 mmol) şi apoi agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (11,4 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

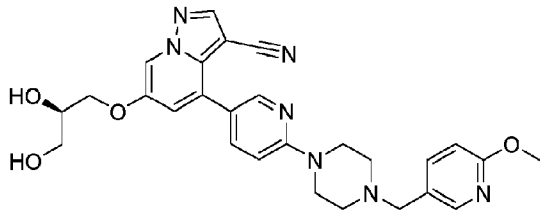
Exemplul 197



(S)-6-(2,3-Dihidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (1,2 mg, randament 5%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 196, inlocuind 6-metoxi-3-piridinăcarboxaldehida cu picolinaldehidă (2 echivalenţi). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

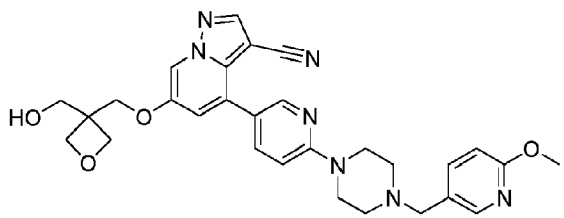
Exemplul 198



(R)-6-(2,3-Dihidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (5,1 mg, randament 30%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 1**96,** inlocuind diclorhidrat de (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P52**) cu diclorhidrat de (R)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P53**), şi utilizând 2 echivalenţi de 6-metoxi-3-piridinăcarboxaldehidă. MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

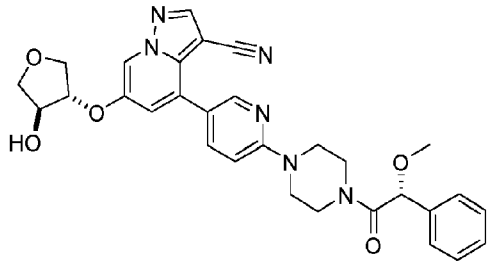
Exemplul 199



6-((3-(Hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P24:** 39 mg, 0,088 mmol), [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol(48,0 mg, 0,265 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (61,0 mg, 0,442 mmol) în DMF (883 µL) a fost agitat 1 oră la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând un gradient în trepte de 0-100% EtOAc în hexani urmată de EtOAc cu 10% MeOH ca eluenţi) pentru a furniza compusul din titlu pur (21 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

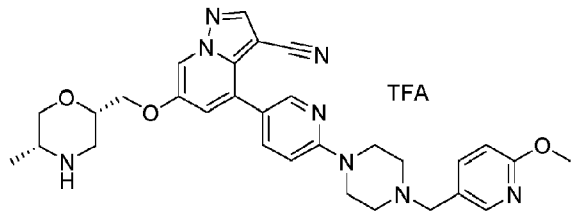
Exemplul 200



6-(((3S,4S)-4-Hidroxitetrahidroiuran-3-il)oxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P54;** 19 mg, 0,043 mmol), acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (7,49 mg, 0,0450 mmol) şi DIEA (26,2 µL, 0,150 mmol) în DCM (429 µL) a fost tratată cu HATU (17,9 mg, 0,0472 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) şi apoi prin cromatografie pe silice (0-20% DCM/MeOH/NH4OH ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (3 mg, randament 13%). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

Exemplul 201



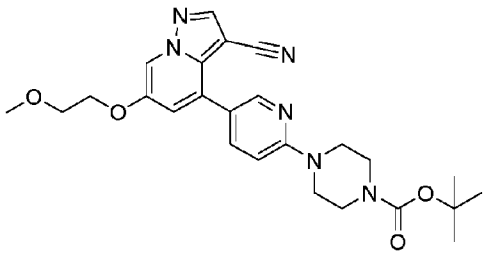
2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2Sn5R)-5-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (2S,5R)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-((6-metoxiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5-metilmorfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil. Un amestec de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P24;** 15 mg, 0,0340 mmol), (2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (12,6 mg, 0,0408 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (4,70 mg, 0,0340 mmol) în DMF (1 mL) a fost agitat 1 zi la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost încărcat direct pe o coloană rapidă echilibrată cu hexani şi eluat cu 0-100% DCM/hexani apoi 0-20% MeOH in DCM pentru a da compusul din titlu (8 mg, randament 36%). MS (apci) m/z = 656,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 2,2,2-trifluoroacetat de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2S,5R)-5-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (2S,5R)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5-metilmorfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (0,012 mmol) in DCM (611 µL) a fost tratată cu TFA (47 µL, 0,61 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 10 min la temperatura ambiantă şi apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a

furniza compusul din titlu pur ca sarea 2,2,2-trifluoroacetat (3,3 mg, randament 40%). MS (apci) m/z = 554,8 (M+H).

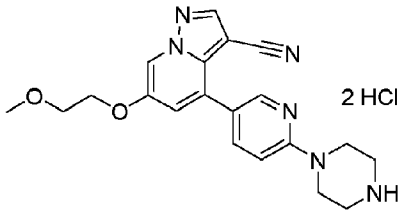
Exemplul 202



4-(5-(3-Ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil

O soluție de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Intermediar P3;** 400 mg, 0,951 mmol) în DMF (8 mL) a fost tratată secvențial cu $K_2CO_{3(s)}$ (4,70 mg, 0,0340 mmol) și o soluție de 1-bromo-2-metoxietan (264 mg, 1,90 mmol) în DMF (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 19 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (345 mg, randament 76%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

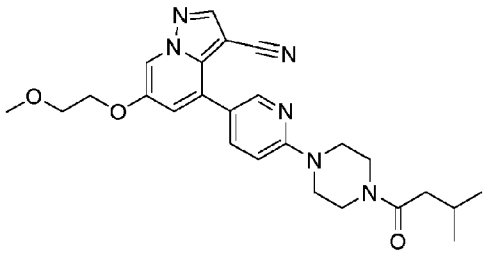
Exemplul 203



Diclorhidrat de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 202**; 343 mg, 0,717 mmol) in DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 M în iPrOH (4 mL, 20,0 mmol) și agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu DCM și MeOH și concentrat în vid pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (322 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

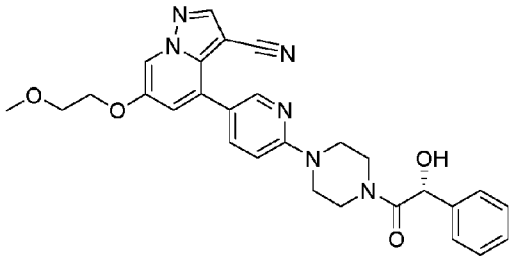
Exemplul 204



6-(2-Metoxietoxi)-4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P55;** 20,1 mg, 0,0531 mmol) în DCM (1,0 mL) a fost tratată secvențial cu DIEA (37,0 µL, 0,212 mmol) și clorură de izovaleril (7,77 µL, 0,0637 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid, și reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiționată între DCM:iPrOH 4:1 și $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate și concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (22,0 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

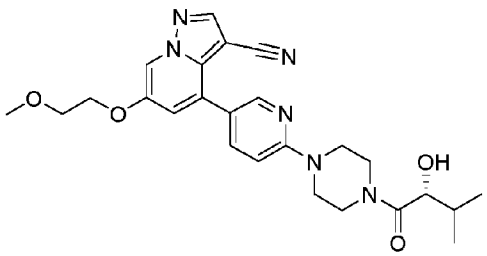
Exemplul 205



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P54;** 20,8 mg, 0,0550 mmol) în DCM (429 µL) a fost tratată secvenţial cu acid D-(-)mandelic (10 mg, 0,0660 mmol), HATU (25,1 mg, 0,0660 mmol) şi DIEA (38,3 µL, 0,220 mmol). După agitare timp de 16 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1 % TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (18,6 mg, randament 66%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) 6: 8,69-8,68 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,76 (dd, 1H), 7,41-7,27 (m, 6H), 6,92-6,90 (d, 1H), 5,74-5,72 (d, 1H), 5,48-5,46 (d, 1H), 4,42-4,22 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,65-3,20 (m, 11H).

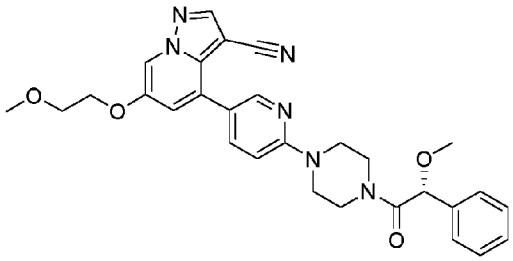
Exemplul 206



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (21,1 mg, randament 81 %) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 2**05,** inlocuind acidul D-(-)mandelic cu acid (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoic. MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Exemplul 207

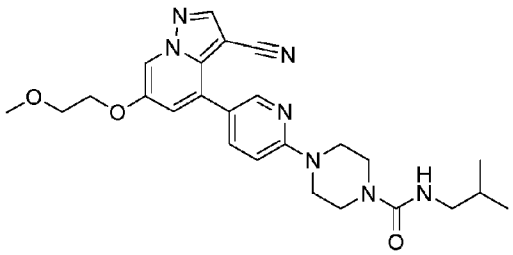


(R)-4-(6-(4-(2-Metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 203;** 9,7 mg, 0,021 mmol) în DCM (300 µL) a fost tratată secvenţial cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (5,4 mg, 0,032 mmol), DIEA (15 µL, 0,086 mmol) şi HATU (12 mg, 0,032 mmol). După agitare timp de 17 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (10-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu impur (15 mg). Acest material a fost purificat

prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (7,0 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

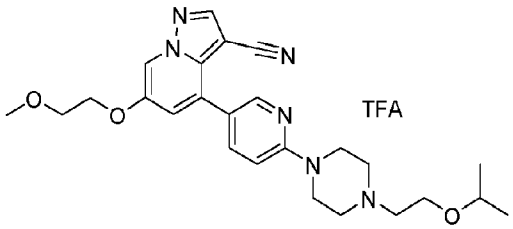
Exemplul 208



4-(5-(3-Ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutilpiperazin-1-carboxamidă

O soluţie de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P54;** 24,7 mg, 0,0653 mmol) în DMA (1,3 mL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (114 µL, 0,653 mmol) şi cloroformiat de 4-nitrofenil (15,8 mg, 0,0783 mmol). După agitarea amestecului timp de 1 oră la temperatura ambiantă, s-a adăugat izobutilamină (32,4 µL, 0,326 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc, şi spălat succesiv cu apă şi saramură. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice rezultate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (10,2 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

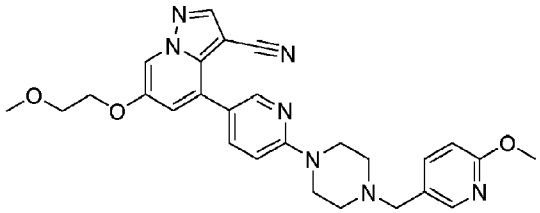
Exemplul 209



2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(6-(4-(2-izopropoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P54;** 15 mg, 0,0396 mmol) în DMF (400 µL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (27,7 µL, 0,159 mmol) şi 2-(2-bromoetoxi)propan (20 µL, 0,119 mmol) şi agitată timp de 3 zile la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost filtrat, clătit cu ACN (0,6 mL) înainte de purificare prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA (16,4 mg, randament 89%). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

Exemplul 210

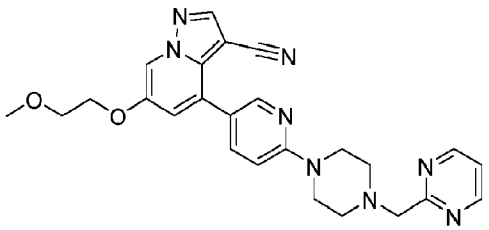


6-(2-Metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P54;** 14,3 mg, 0,0378 mmol) în DCE (400 µL) a fost tratată secvenţial cu

6-metoxinicotinaldehidă (10,4 mg, 0,0756 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (24 mg, 0,113 mmol), şi apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate în vid. Produsul brut a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (15,6 mg, randament 83%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (br d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,50 (br s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (m, 4H).

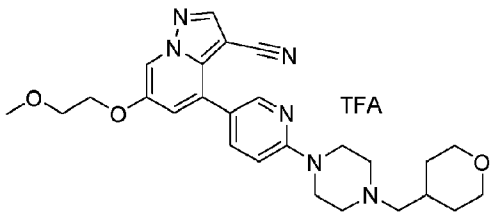
Exemplul 211



6-(2-Metoxietoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **210**, inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu pirimidin-2-carbaldehidă, utilizând în prelucrare $NaHCO_{3(aq)}$ saturat în loc de apă, şi 25-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent în purificare pentru a furniza compusul din titlu pur (16,6 mg, randament 89%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

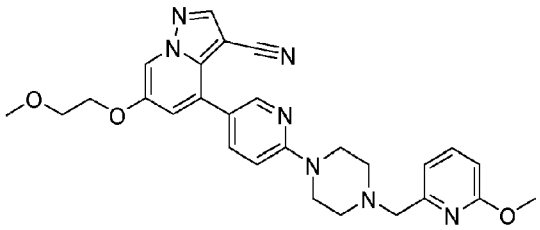
Exemplul 212



2,2,2-Trifluoroacetat de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **210,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehidă, utilizand in prelucrare $Na_2CO_{3(aq)}$ 1 M în loc de apă, şi purificând prin cromatografie cu fază inversă C18 cu 5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent pentru a furniza compusul din titlu pur, ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (17,9 mg, randament 89%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Exemplul 213



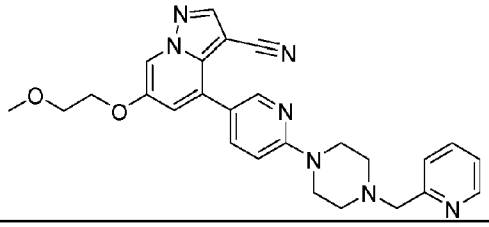
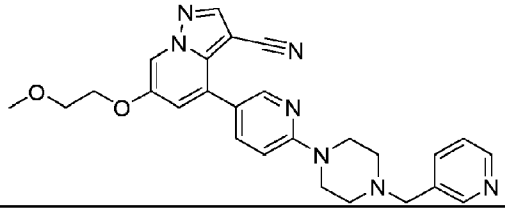
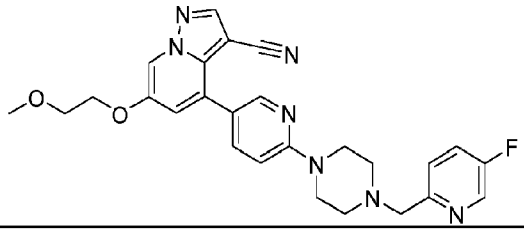
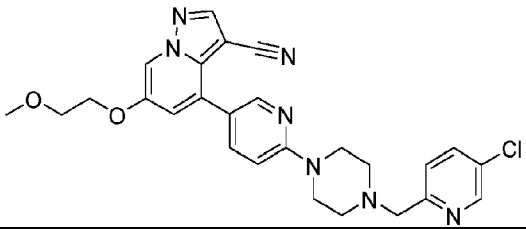
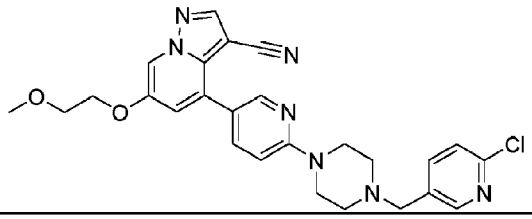
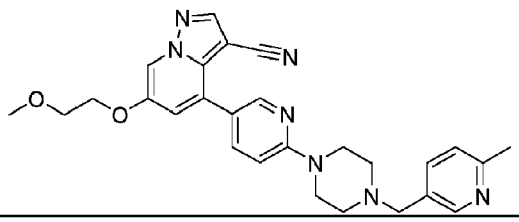
6-(2-Metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-methoxcypiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

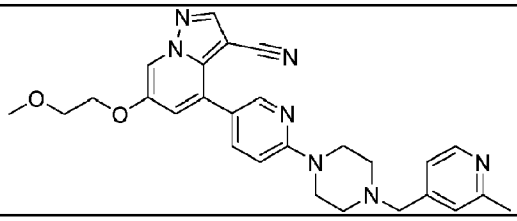
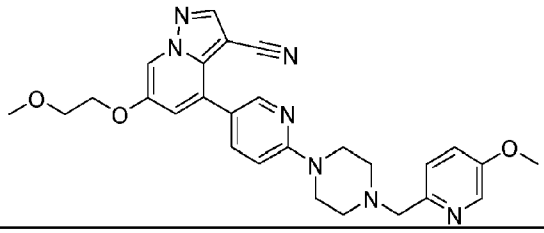
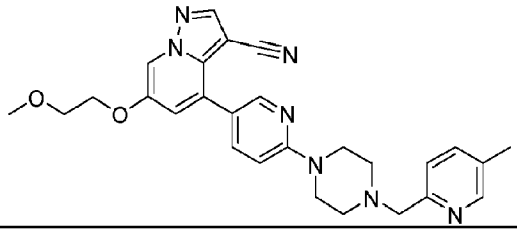
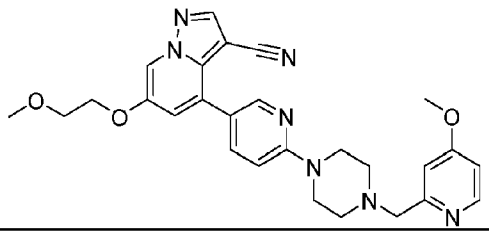
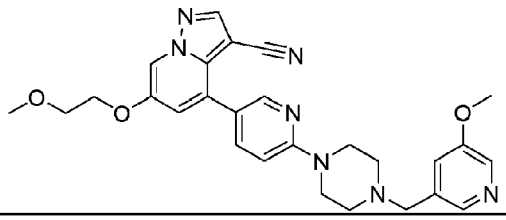
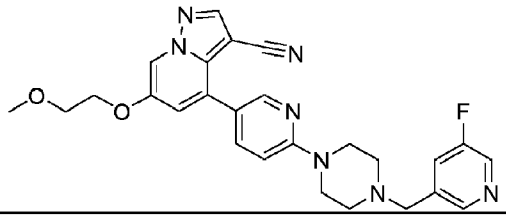
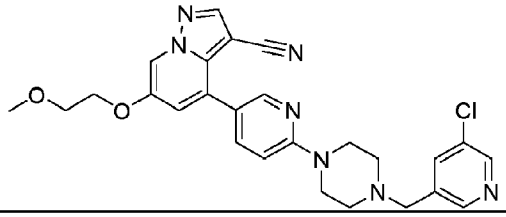
O soluţie de diclorhidrat de (6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 203;** 9,8 mg, 0,0217 mmol) în DCE (300 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxipicolinaldehidă (5,22 µL, 0,434 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (13,8 mg, 0,0651 mmol), şi apoi agitată timp de 16 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost stins cu MeOH (0,5 mL) şi purificat direct prin cromatografie pe silice (10-100% acetonă/hexani ca

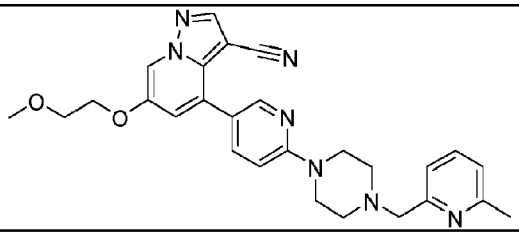
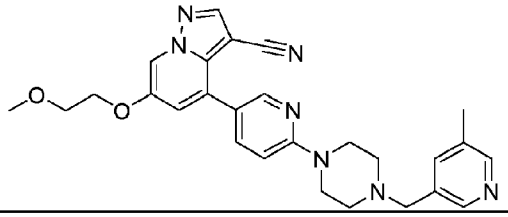
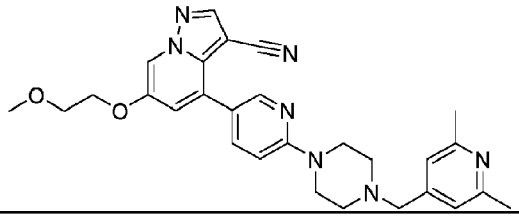
gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (10,2 mg, randament 94%). MS (apci) m/z = 500,3 (M+H).

Compuşii din Tabelul **S** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **213,** inlocuind 6-metoxipicolinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat.

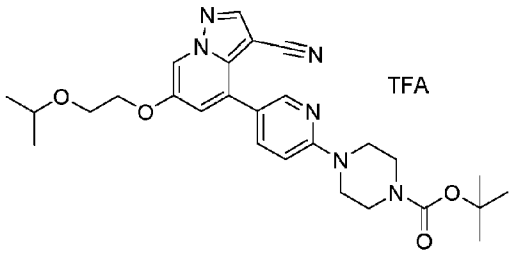
Tabelul S

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
214		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
215		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
216		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	488,2 (M+H)
217		4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	504,2 (M+H)
218		4-(6-(4-((6-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	504,2 (M+H)
219		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
220		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((2-metilpiridin-4-	484,3

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	(M+H)
221		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
222		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	484,3 (M+H)
223		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((4-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
224		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
225		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	488,2 (M+H)
226		4-(6-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	504,2 (M+H)
227		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-	484,3 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
228		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
229		4-(6-(4-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	498,3 (M+H)

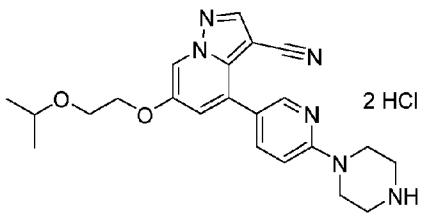
Exemplul 230



2,2,2-Trifluoroacetat de 4-(5-(3-ciano-6-(2-izopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P3;** 200 mg, 0,476 mmol) în DMF (5 mL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (131 mg, 0,951 mmol) şi 2-(2-bromoetoxi)propan (16 µL, 0,951 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost filtrat printr-un filtru seringă Acrodisc®, clătind cu ACN. Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95 ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare 2,2,2-trifluoroacetat (75,5 mg, randament 26%). MS (apci) m/z = 507,2 (M+H).

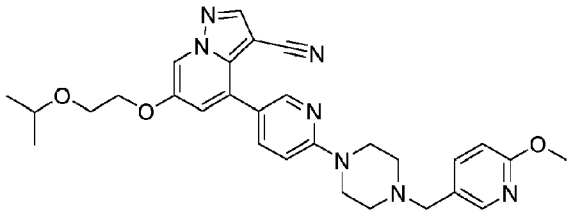
Exemplul 231



Diclorhidrat de 6-(2-izopropoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 2,2,2-trifluoroacetat de 4-(5-(3-ciano-6-(2-izopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (Exemplul **230**; 74 mg, 0,119 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 M in iPrOH (4 mL, 20,0 mmol), şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid, azeotropizand cu Et_2O (3 x 5 mL), pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare diclorhidrat de (54,7 mg, randament 96%). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

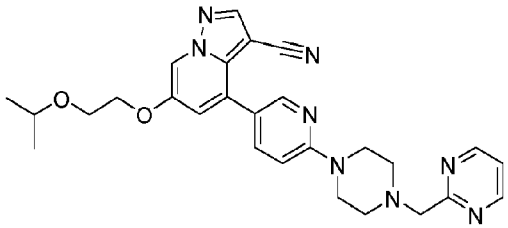
Exemplul 232



6-(2-Izopropoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 6-(2-izopropoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 231;** 11,5 mg, 0,0240 mmol) în DCE (400 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (6,58 mg, 0,0480 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (15,3 mg, 0,0720 mmol). După agitare timp de 24 h la temperatura ambiantă, s-au introdus suplimentar 6-metoxinicotinaldehidă (5 mg) şi $NaBH(AcO)_3$ (10 mg). Amestecul a fost agitat timp de 39 h la temperatura ambiantă şi apoi diluat cu apă şi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate în vid. Produsul brut a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (25-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (9,6 mg, randament 76%). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

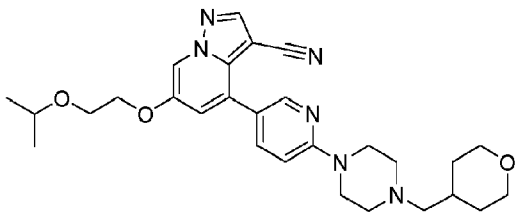
Exemplul 233



6-(2-Izopropoxietoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **232**, inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu pirimidin-2-carbaldehidă, utilizand in prelucrare $NaHCO_{3(aq)}$ saturat în loc de apă, şi 25-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent la purificare pentru a furniza compusul din titlu pur (11,8 mg, randament 76%). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

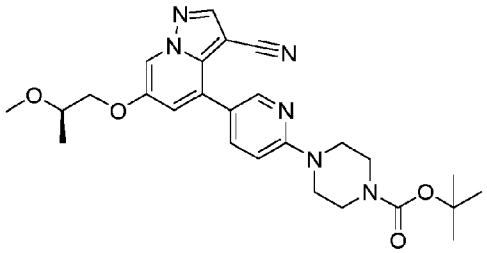
Exemplul 234



6-(2-Izopropoxietoxi)-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **232**, inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehidă, utilizand $NaHCO_{3(aq)}$ saturat în loc de apă în prelucrare, şi 25-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent in purificare pentru a da compusul din titlu pur (11,8 mg, randament 75%). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

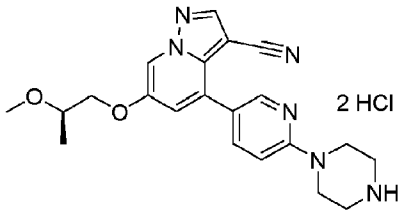
Exemplul 235



(R)-4-(5-(3-Ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie rece (0 °C) de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 116;** 120 mg, 0,251 mmol) in DMF (2,5 mL) a fost tratată cu $NaH_{(s)}$ (18,1 mg, 0,752 mmol) şi agitată timp de 25 min la 0 °C, înainte de a adăuga iodometan (47,04 µL, 0,752 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 90 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost stins cu adăugare de MeOH (0,5 mL), şi apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (102,2 mg, randament 83%). MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

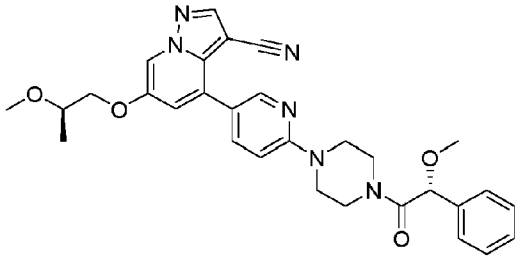
Exemplul 236



Diclorhidrat de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 235**; 74 mg, 0,119 mmol) in DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 M în iPrOH (4 mL, 20,0 mmol), şi agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Suspensia a fost concentrată în vid pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare diclorhidrat de (86,7 mg, randament 91%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

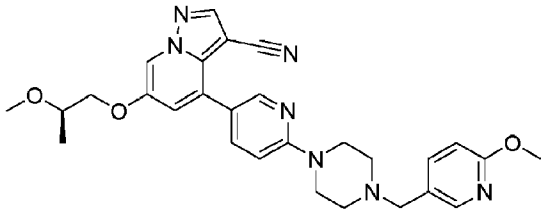
Exemplul 237



4-(6-(4-((R)-2-Metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 236;** 10,0 mg, 0,0215 mmol) în DCM (300 µL) a fost tratată secvenţial cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (5,36 mg, 0,0322 mmol), DIEA (15 µL, 0,086 mmol) şi HATU (12,3 mg, 0,0322 mmol). După agitare timp de 17 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (10-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (10,4 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

Exemplul 238

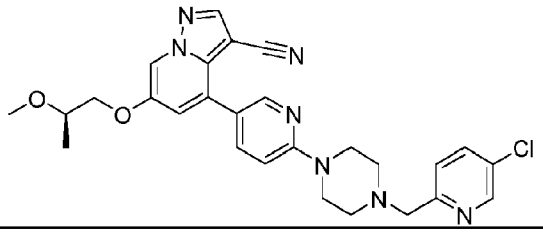
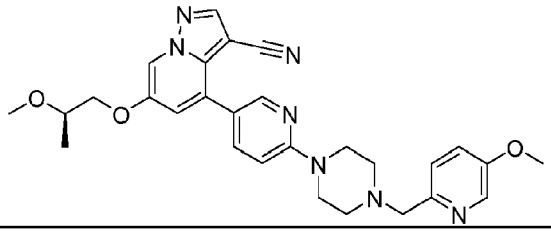
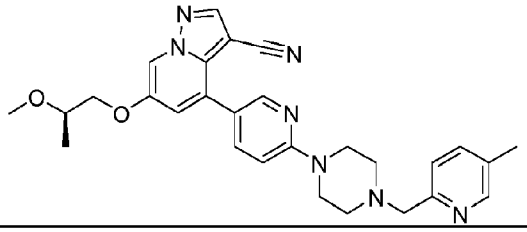


(R)-6-(2-Metoxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

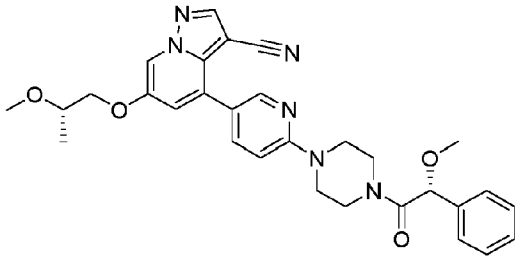
O soluţie de diclorhidrat de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 236**; 9,4 mg, 0,020 mmol) în DCE (300 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (5,5 mg, 0,040 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (13 mg, 0,061 mmol), şi apoi agitată timp de 16 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost stins cu MeOH (500 µL) şi purificat direct prin cromatografie pe silice (10-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (9,3 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 514,3 (M+H).

Compuşii din Tabelul **T** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **238**, inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri prin purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat.

Tabelul T

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
239		(R)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	518,2 (M+H)
240		(R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	514,2 (M+H)
241		(R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	498,2 (M+H)

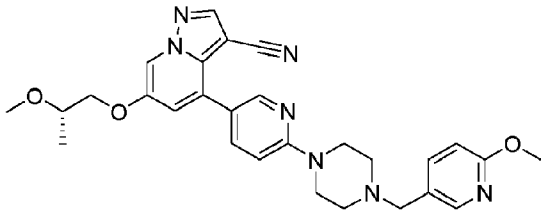
Exemplul 242



4-(6-(4-((R)-2-Metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P56;** 10,4 mg, 0,0223 mmol) in DCM (300 µL) a fost tratată secvenţial cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic (5,57 mg, 0,0335 mmol), DIEA (15,6 µL, 0,0894 mmol) şi HATU (12,7 mg, 0,0335 mmol). După agitare timp de 17 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (10-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu impur. Material impur a fost supus la o a doua cromatografie cu fază inversă, C18 (5-95% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (1,6 mg, randament 13%). MS (apci) m/z = 541,3 (M+H).

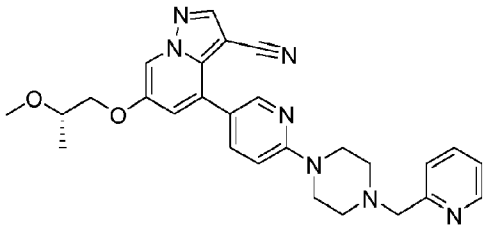
Exemplul 243



(S)-6-(2-Metoxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P56;** 21 mg, 0,036 mmol) în DCE (400 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (9,9 mg, 0,072 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (23 mg, 0,11 mmol), şi apoi agitată timp de 18 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (8,5 mg, randament 46%). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

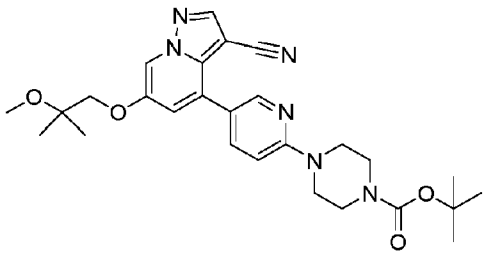
Exemplul 244



(S)-6-(2-Metoxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **243**, inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu picolinaldehidă pentru a da compusul din titlu pur (8,2 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

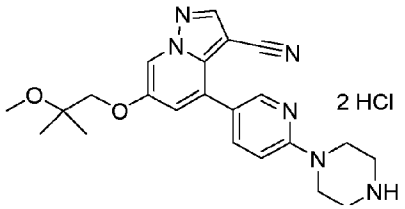
Exemplul 245



4-(5-(3-Ciano-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil

O soluţie rece (0 °C) de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 152;** 68 mg, 0,138 mmol) în DMF (1,4 mL) a fost tratată cu $NaH_{(s)}$ (9,94 mg, 0,414 mmol) şi agitată timp de 25 min la 0 °C, înainte de a introduce iodometan (25,9 µL, 0,414 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat 90 min la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost stins cu adăugare de MeOH (500 µL), şi apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (52,5 mg, randament 75%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

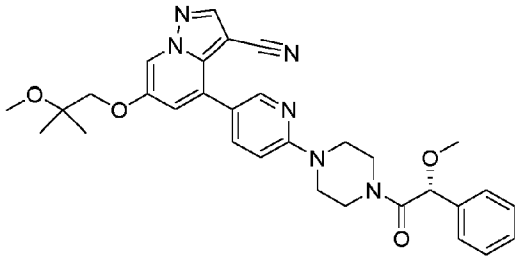
Exemplul 246



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

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 245;** 67 mg, 0,132 mmol) in DCM (2 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 M în iPrOH (4 mL, 20,0 mmol), şi agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Soluţia a fost concentrată în vid pentru a furniza compusul din titlu pur ca sare diclorhidrat (63,5 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

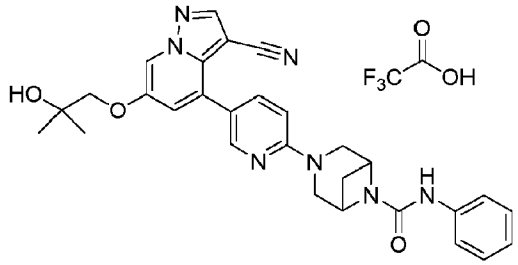
Exemplul 247



(R)-6-(2-Metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de diclorhidrat de 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 246;** 10,4 mg, 0,0217 mmol) în DCM (300 µL) a fost tratată secvenţial cu acid (R)-2-metoxi-2-fenilacetic ((5,41 mg, 0,0325 mmol), DIEA (15,1 µL, 0,0868 mmol) şi HATU (12,4 mg, 0,0325 mmol). După agitare timp de 17 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-100% acetonă/hexani ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (11,9 mg, randament 99%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

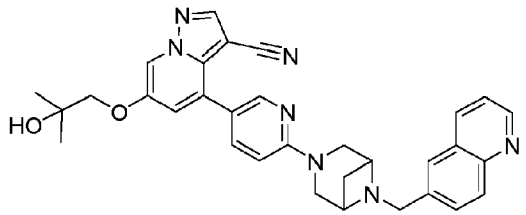
Exemplul 248



2,2,2-Trifluoroacetat de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamidă

La o suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar **P43,** 0,030 g, 0,063 mmol) in DMA (0,75 mL) s-a adăugat trietilamină (0,044 mL, 0,31 mmol) urmată de izocianatobenzen (9 mg, 0,075 mmol) la temperatura ambiantă. După agitare peste noapte, amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM şi apă. După faza de separare, stratul apos a fost extras cu DCM. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate. Materialul brut a fost purificat utilizand Gilson HPLC Prep (5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (0,019 g, randament 48,0 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,41 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 1H), 1,60-1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 6H). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

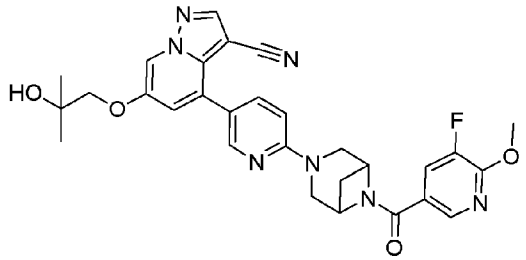
Exemplul 249



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(chinolin-6-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar **P43,** 25 mg, 0,0524 mmol) in 1,2-dicloroetan (0,3 mL) s-a adăugat chinolin-6-carbaldehidă (8,23 mg, 0,0524 mmol) urmată de triacetoxihidroborat de sodiu (33,3 mg, 0,157 mmol) la temperatura ambiantă. După 4 ore de agitare, amestecul de reacţie a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (utilizând 0-100% DCM în hexani şi apoi 0-100% [20% MeOH cu 2% NH_4OH] in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (14,8 mg, randament 51,8%). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,76 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 7,96-7,99 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 6,77-6,80 (d, 1H), 3,83-3,92 (m, 8H), 3,59-3,64 (d, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 1,69-1,72 (d, 1H), 1,33 (s, 6H). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

Exemplul 250

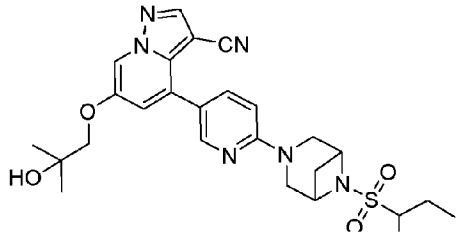


4-(6-(6-(5-Fluoro-6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar **P43,** 25 mg, 0,05237 mmol) in DCM (1 mL) s-a adăugat acid 5-fluoro-6-metoxinicotinic (11,7 mg, 0,069 mmol),

HATU (23,9 mg, 0,063 mmol), şi DIEA (36 µL, 0,21 mmol) la temperatura ambiantă. După agitare timp de două ore, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid şi purificat utilizând cromatografie pe silicagel (0-20% EtOAc/MeOH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (15,4 mg, randament 52,8%). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,39-8,41(d, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,25-8,27 (d, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H), 6,73-6,76 (d, 1H), 4,86-4,95(br.m, 1H), 4,66-4,75 (br.m, 1H), 4,18-4,29 (br.m, 1H), 3,60-3,77 (m, 3H), 2,91-2,99 (m, 1H), 1,73-1,79 (d, 1H), 1,32 (s, 6H). MS (apci) m/z = 558,2 (M+H).

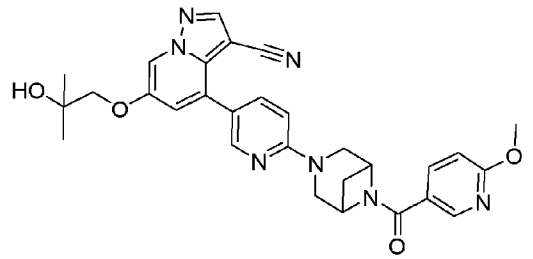
Exemplul 251



4-(6-(6-(*sec*-Butilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar **P43,** 0,0278 g, 0,0582 mmol) in DCM (1,0 mL) s-a adăugat trietilamină (0,032 mL, 0,233 mmol) urmată de clorură de *sec*-butilsulfonil (10,0 mg, 0,064 mmol) la temperatura ambiantă. După agitare timp de o oră amestecul de reacţie a fost tratat suplimentar cu trietilamină (15,8 µL, 0,116 mmol) şi clorură de *sec*-butilsulfonil (20,0 mg, 0,128 mmol) şi agitat la temperatura ambiantă timp de încă 17 h. După agitare peste noapte, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid şi purificat utilizând Gilson HPLC preparativă (5-95% apă/ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile dorite au fost apoi combinate şi partiţionate între DCM:IPA 4:1 şi $NaHCO_3$ apos saturat. Extractele organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, şi concentrate pentru a da compusul din titlu ca solid alb (7,5 mg, randament 23,3%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

Exemplul 252

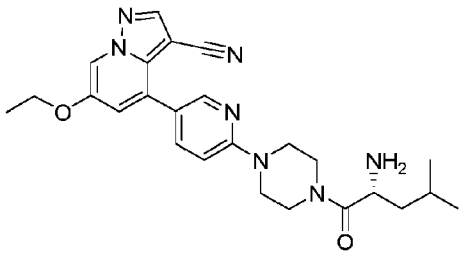


6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La o suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Intermediar P43, 0,6 g, 1,26 mmol) in DCM (25 mL) s-a adăugat acid 2-metoxi-5-piridincarboxilic (0,231 g, 1,51 mmol), HATU (0,573 g, 1,51 mmol), şi DIEA (0,876 mL, 5,03 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte, şi apoi s-a adăugat suplimentar DIEA (0,220 mL, 1,26 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM (40 mL) şi clorură de amoniu apoasă saturată (40 mL). După separarea fazelor, stratul apos a fost extras cu DCM (3 x 25 mL). Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate. Materialul brut a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (utilizand 0-10%EtOAc/MeOH ca gradient de eluent). Produsul izolat a fost dizolvat în DCM (10 mL), tratat cu cărbune activat, filtrat prin Celite® şi clătit cu DCM. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a da produsul din titlu. (470 mg, randament 69,3%) ^{1}H RMN (DMSO-d^6) δ 8,60-8,65 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,28-8,31 (d, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,65-6,69 (d, 1H), 4,84-4,94 (br.m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,51-4,63 (br.m, 1H), 4,04-4,20 (br.m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s,

2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,42-3,53 (br.m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,18 (s, 6H). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

Exemplul 253

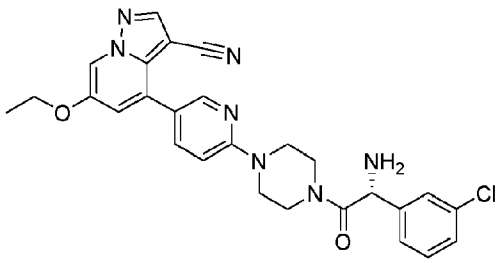


4-(6-(4-(D-Leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamat de *terț*-butil. O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat de) 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P74;** 64 mg, 0,184 mmol) în DMF (4 mL) a fost tratată secvenţial cu HATU (138 mg, 0,36 mmol), (*terț*-butoxicarbonil)-D-leucină (42,5 mg, 0,184 mmol) şi DIEA (192 µL, 1,10 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% in DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate pentru a da compusul din titlu pur (39 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamat de *terț*-butil (Etapa 1; 39 mg, 0,069 mmol) in DCM (4 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL), şi agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă apoi concentrată in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% în DCM. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, filtrat şi concentrat pentru a da compusul din titlu pur. (25 mg, randament 78%). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

Exemplul 254



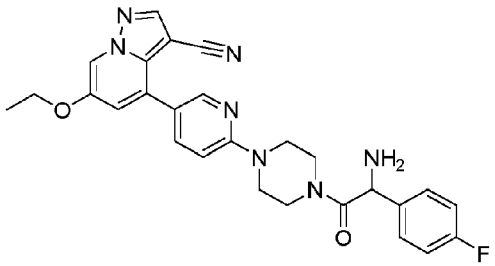
(R)-4-(6-(4-(2-Amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (R)-(1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamat de *terț*-butil. O soluţie de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P73;** 261,9 mg, 0,7517 mmol) in DMF (7,5 mL) a fost tratată cu acid 2 (R)-2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-clorofenil)acetic (429,6 mg, 1,503 mmol) şi HATU (571,6 mg, 1,503 mmol), apoi agitată timp de 2h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc, apoi extras cu apă (3x) şi saramură(1x). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat direct în etapa 2 fără purificare suplimentară (s-a presupus randament cantitativ). MS (apci) m/z = 616,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. (R)-(1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamat de *terț*-butil brut

(Etapa 1; 0,7517 mmol) a fost dizolvat in 1:1 DCM:TFA (7,5 mL), agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-90% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost diluate cu DCM:iPrOH 4:1 şi extrase cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a necesitat purificare suplimentară prin cromatografie pe silice (utilizând 1-30% DCM-MeOH cu 2% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (110,4 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

Exemplul 255

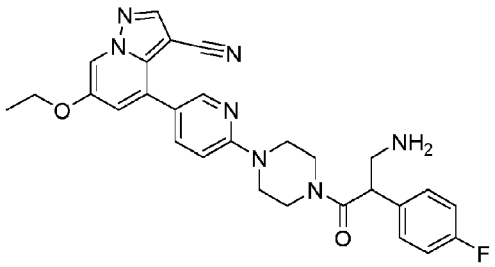


4-(6-(4-(2-Amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terţ*-butil. Un amestec de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P73;** 53 mg, 0,15 mmol), acid (R)-N-(R)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acetic (41 mg, 0,15 mmol) şi HATU (174 mg, 0,46 mmol) în DCM (761 µL) a fost tratat cu DIEA (106 µL, 0,61 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi filtrat. Filtratul a fost concentrat in vid şi purificat prin cromatografie pe silice (utilizând 0-10% DCM/MeOH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (racemizarea a avut loc sub aceste condiţii) (87 mg, randament 95%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terţ*-butil (Etapa 1; 87 mg, 0,15 mmol) în DCM (1,45 mL) a fost tratată cu TFA (112 µL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% $CHCl_3$/MeOH ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi concentrate in vid. Reziduul a fost triturat cu DCM/Hexani, apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu pur presupunand randament cantitativ. MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Exemplul 256



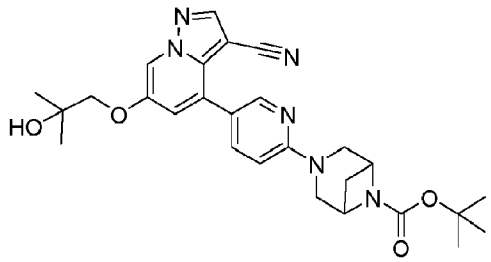
4-(6-(4-(3-Amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (3-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamat de *terţ*-butil. Un amestec de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P73;** 42 mg, 0,12 mmol), acid 3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-(4-fluorofenil)propanoic (34 mg, 0,12 mmol) şi HATU (138 mg, 0,36 mmol) în DCM (603 µL) a fost tratat cu DIEA (42 µL, 0,24 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1h la temperatura ambiantă, şi apoi purificat direct prin cromatografie pe silice

(utilizand 0-10% $CHCl_3$/MeOH cu 0-1% NH_4OH ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate, concentrate în vid şi apoi se triturate cu Hexani pentru a da compusul din titlu pur (42 mg, randament 57%). MS (apci) m/z = 514,3 (M-Boc).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (3-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamat de *terţ*-butil (Etapa 1; 42 mg, 0,068 mmol) în DCM (684 µL) a fost tratată cu TFA (53 µL), şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% $CHCl_3$/MeOH cu 0-1% NH_4OH ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate, concentrate in vid, apoi triturate cu Hexani pentru a da compusul din titlu pur (35 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

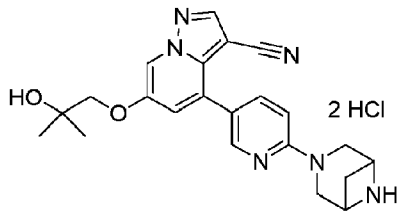
Exemplul 257



3-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil

Un amestec de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P42;** 1,70 g, 8,55 mmol), ester *terţ*-butilic al acidului 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (1,70 g, 8,55 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (7,88 g, 57,0 mmol) in DMSO (7 mL) a fost agitat 12 h la 90 °C. Suspensia groasă rezultată a fost diluată cu DMSO suplimentar (2 mL) şi agitată timp de 12 h la 90 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă şi diluat cu apă (100 mL). Amestecul apos a fost spălat cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (30-80% EtOAc/Hexani ca gradient de eluent sistem) pentru a furniza compusul din titlu pur (2,87 g, randament 100%). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

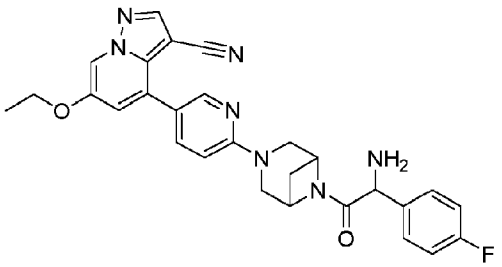
Exemplul 258



Diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 257;** 3,05 g, 6,04 mmol) în DCM (20 mL) a fost tratată cu HCl 4 N în dioxani (15,1 mL, 60,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 12 h la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. El a fost diluat cu DCM şi toluen, şi apoi sonicat inainte de concentrare in vid pentru a da compusul din titlu ca sare diclorhidrat (2,44 g, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Exemplul 259

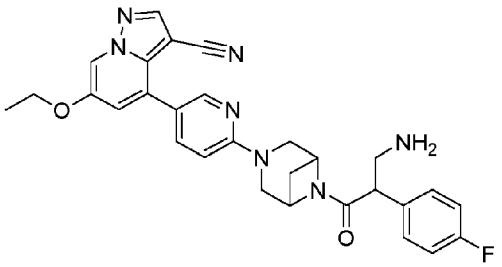


4-(6-(6-(2-Amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (2-(3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terț*-butil. Un amestec de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P75;** 30 mg, 0,083 mmol), acid (R)-2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acetic (22 mg, 0,083 mmol) şi HATU (95 mg, 0,25 mmol) în DCM (416 µL) a fost tratat cu DIEA (58 µL, 0,33 mmol), şi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid, diluat cu apă şi filtrat în vid. Solidele colectate au fost dizolvate în DCM, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (în aceste condiţii a avut loc racemizarea) (15 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (2-(3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terț*-butil (Etapa 1; 15 mg, 0,025 mmol) in DCM (245 µL) a fost tratată cu TFA (19 µL), şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% $CHCl_3$/MeOH cu 0-1% NH_4OH ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi concentrate in vid. Reziduul a fost triturat cu DCM/Hexani apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu pur (2 mg, randament 16%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

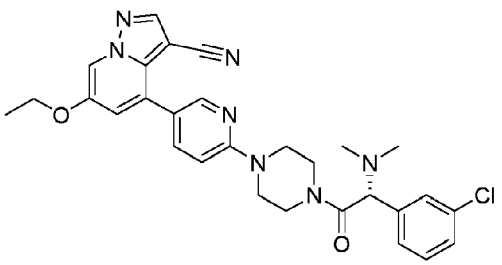
Exemplul 260



4-(6-(6-(3-Amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu cu două etape similar celui descris in **Exemplul 259,** inlocuind acidul (R)-2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acetic cu acid 3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoic, şi utilizând mai puţină DIEA (2 echiv) în etapa 1. Triturarea cu hexani în etapa finală a dat compusul din titlu (34 mg, randament general 69%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

Exemplul 261

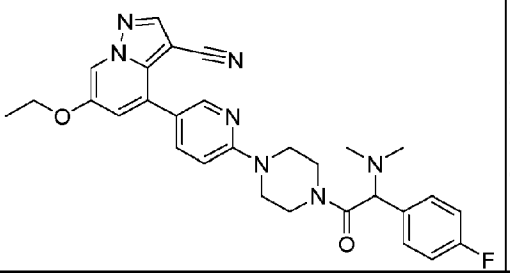
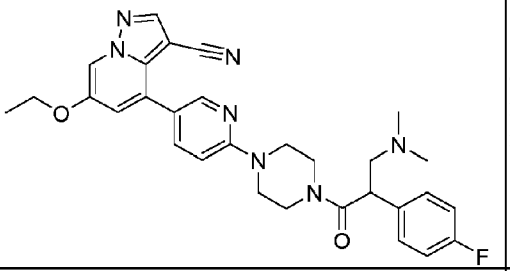
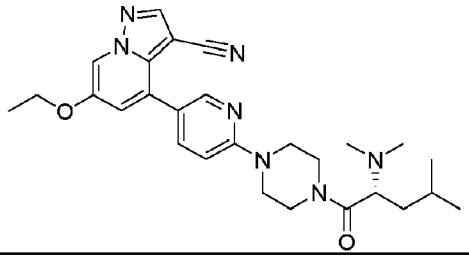


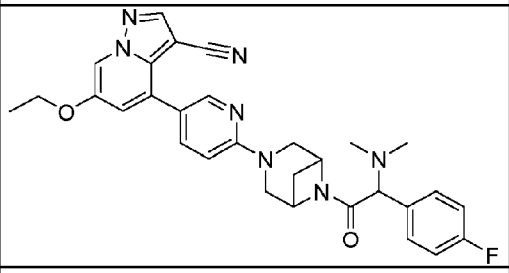
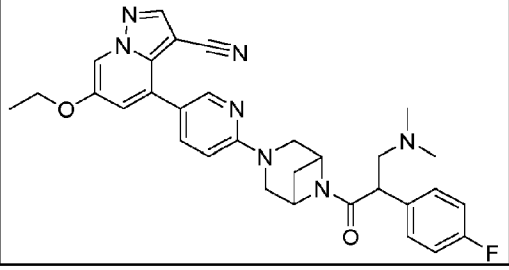
(R)-4-(6-(4-(2-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 254;** 56,8 mg, 0,110 mmol) in 1:1 DCM:MeOH (1,1 mL) a fost tratat secvenţial cu formaldehidă (82,7 µL, 1,10 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (117 mg, 0,550 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi extrase cu DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (47,8 mg, randament 80%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

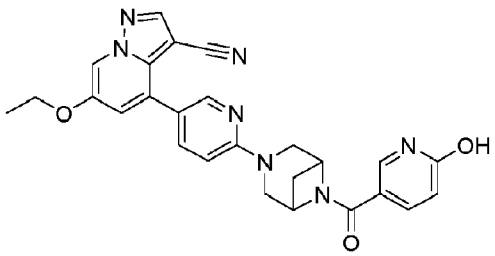
Compuşii din Tabelul **U** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru sinteza din Exemplul **261**, inlocuind (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril cu cu Exemplul de amină corespunzătoare enumerat in Tabel. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, ca atare duratele reacţiilor (şi necesitatea cantităţilor de reactiv suplimentar) au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi după o purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Acolo unde s-a notat (*) -, şi unde condiţiile cromatografice nu au condus la izolarea sării cu TFA a compusului din titlu, a fost omisă prelucrarea de bază secundară, după purificarea cromatografică, utilizată în **Exemplul 261**.

Tabelul U

Ex #	Amină utilizată	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
262	**Ex. 255**		4-(6-(4-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)ac etyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	528,30 (M+H)
263	**Ex. 256**		4-(6-(4-(3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	542,30 (M+H)
264	**Ex. 264**		4-(6-(4-(dimetil-D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	490,30 (M+H)
265	**Ex. 259**		4-(6-(6-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)

Ex #	Amină utilizată	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
				
266	**Ex. 260**		4-(6-(6-(3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	554,2 (M+H)
* Purificarea a fost realizată utilizând cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA) urmată de a doua cromatografie pe silice (MeOH 2-5% in DCM).				

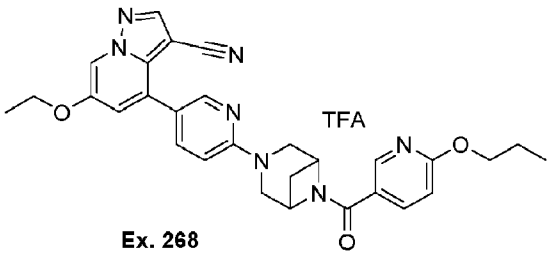
Exemplul 267



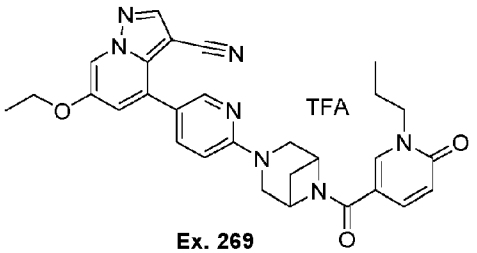
6-Etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Intr-un vas de presiune, un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 0,266 g, 0,941 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetat de (3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanonă) (**Intermediar R;** 0,172 g, 0,385 mmol) şi TEA (2,19 mL, 15,7 mmol) a fost suspendat în DMSO (5 mL). Vasul a fost etanşat, şi apoi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la 90 °C. S-a introdus suplimentar TEA (2 mL), şi masa de reacţie s-a agitat la 100 °C timp de 5 zile în vasul etanşat. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost diluat cu DCM, şi stins cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. Amestecul stins a fost extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent), şi din nou prin cromatografie pe silice (utilizand 0-25% ((9:1 MeOH/NH_4OH) in DCM) ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (117 mg, randament 63%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Exemplul 268: 2,2,2-Trifluoroacetat de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-propoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril şi Exemplul 269: 2,2,2-trifluoroacetat de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril



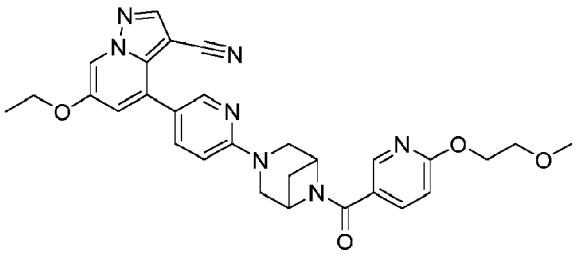
Ex. 268



Ex. 269

O soluţie de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 267**; 8 mg, 0,017 mmol) in DMSO (0,4 mL) a fost tratată cu NaH (0,6 mg, 0,025 mmol), şi agitată timp de 20 min la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost tratată cu 1-iodopropan (17 µL, 0,17 mmol), şi agitată peste noapte la 85 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi stins cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da în mod independent compuşii din titlu reprezentând produşii de cuplare ai materiei prime tautomere. **Exemplul 268:** 2,2,2-trifluoroacetat de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-propoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (1,2 mg, randament 14%). LCMS (apci): Tr = 2,01 min, m/z = 524,2 (M+H). **Exemplul 269:** 2,2,2-trifluoroacetat de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (4,8 mg, randament 55%). LCMS (apci): Tr = 1,73 min, m/z = 524,2 (M+H).

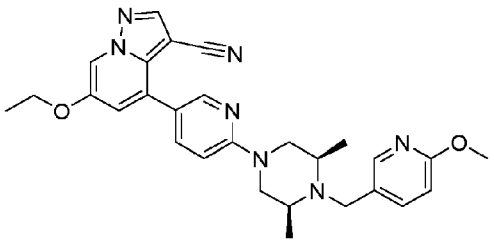
Exemplul 270



6-Etoxi-4-(6-(6-(6-(2-metoxietoxi)nicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 267**; 18 mg, 0,037 mmol) in DMSO (0,4 mL) a fost tratată cu NaH (1,8 mg, 0,075 mmol), şi agitată timp de 20 min la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost tratată cu 1-bromo-2-metoxietan (40 µL, 0,037 mmol), şi agitată peste noapte la 85 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi stins cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie în fază de silice (utilizând 0-30% MeOH/EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (2,5 mg, randament 12%). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

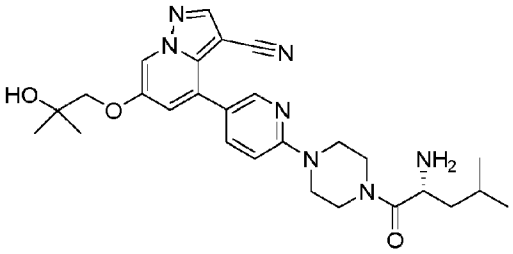
Exemplul 271



6-Etoxi-4-(6-((3S,5R)-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P6;** 14,6 mg, 0,0518) şi bis(2,2,2-trifluoroacetat de) (2S,6R)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazină (**Intermediar R17;** 36 mg, 0,078 mmol) şi $K_2CO_{3(s)}$ (71,6 mg, 0,518 mmol) în DMSO (104 µL) a fost agitat peste noapte la 80 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent), şi din nou prin cromatografie pe silice (utilizand 0-20% MeOH in DCM cu 2% ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (5,45 mg, randament 21%). MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

Exemplul 272

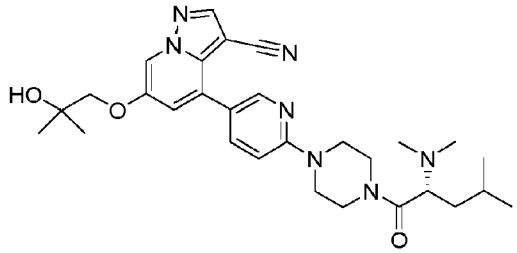


4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamat de *terţ*-butil. O soluţie de sare bis TFA 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (81 mg, 0,206 mmol) in DCM (6 mL) a fost tratată secvenţial cu (*terţ*-butoxicarbonil)-D-leucină (47,7 mg, 0,206 mmol), HATU (94,2 mg, 0,248 mmol) şi DIEA (216 µL, 1,24 mmol) apoi agitată timp de 3 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% in DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate pentru a da compusul din titlu, care a fost utilizat direct în etapa următoare presupunând randament cantitativ. MS (apci) m/z = 606,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamat de *terţ*-butil (Etapa 1, asumat 125 mg, 0,21 mmol) în DCM (4 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL), şi agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. După concentrare in vid, amestecul de reacţie a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN in apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% în DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate pentru a da compusul din titlu pur (34 mg, randament 33% în 2 etape). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

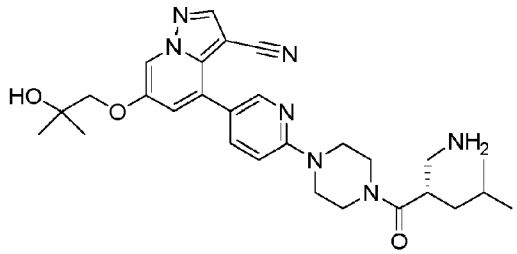
Exemplul 273



4-(6-(4-(Dimetil-D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (34 mg, 0,067 mmol) şi formaldehidă (50,1 µL, 0,672 mmol) în DCM (672 µL) a fost tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (71,3 mg, 0,336 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% in DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate pentru a da compusul din titlu pur (31 mg, randament 86%). MS (apci) m/z = 534,3 (M+H).

Exemplul 274

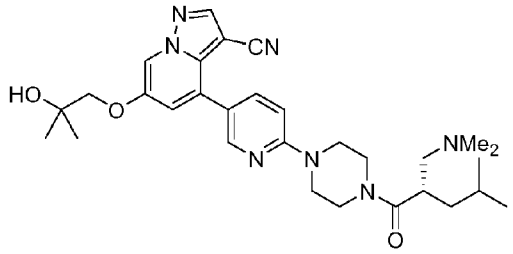


(S)-4-(6-(4-(2-(Aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (S)-(2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamat de *terţ*-butil. O soluţie de clorhidrat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P39;** 52 mg, 0,112 mmol) în DMF (4 mL) a fost tratată secvenţial cu HATU (51,0 mg, 0,151 mmol), acid (S)-2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-metilpentanoic (30,2 mg, 0,123 mmol) şi DIEA (77,9 µL, 0,447), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% in DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate pentru a da compusul din titlu (51 mg, randament 74%). MS (apci) m/z = 620,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (S)-(2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamat de *terţ*-butil (Etapa 1; 51 mg, 0,082 mmol) în DCM (4 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL), şi agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. După concentrare in vid, amestecul de reacţie a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% în DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate pentru a da compusul din titlu pur (35 mg, randament 82%). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

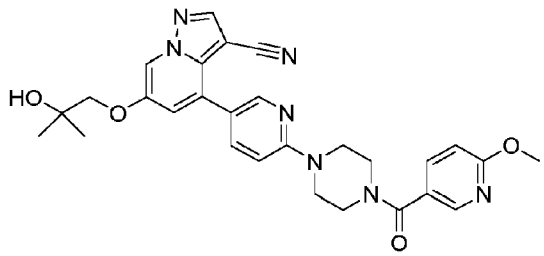
Exemplul 275



(S)-4-(6-(4-(2-((Dimetilamino)metil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (33 mg, 0,0635 mmol) şi formaldehidă (47,3 µL, 0,635 mmol) în DCM (635 µL) a fost tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (67,3 mg, 0,318 mmol). După agitare timp de 3 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat şi extrase cu IPA 20% în DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate pentru a da compusul din titlu pur (13 mg, randament 37%). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

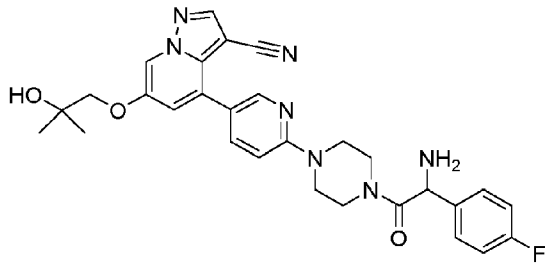
Exemplul 276



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P40;** 25 mg, 0,064 mmol) in DCM (1,3 mL) a fost tratat secvenţial cu acid 2-metoxi-5-piridincarboxilic (11,71 mg, 0,07644 mmol), HATU (29,07 mg, 0,07644 mmol) şi DIEA (44,38 µL, 0,2548 mmol), apoi agitat timp de 5 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 40-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da material semi-pur. Materialul semi-pur a fost supus la a doua cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (14,91 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

Exemplul 277



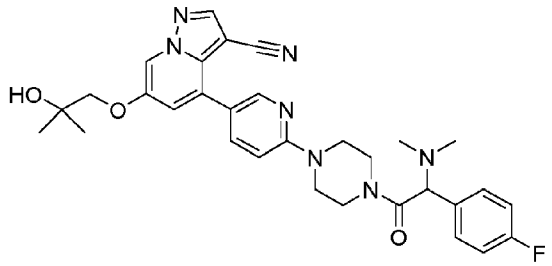
4-(6-(4-(2-Amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terţ*-butil. Un amestec de clorhidrat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P39;** 50 mg, 0,12 mmol), acid (R)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-

fluorofenil)acetic (31 mg, 0,12 mmol) şi HATU (133 mg, 0,35 mmol) în DCM (583 µL) a fost tratat cu DIEA (122 µL, 0,70 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid. Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA). Fracţiunile conţinând produs dorit au fost combinate, diluate cu DCM:iPrOH 4:1 spălate cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat şi saramură. Stratul organic a fost apoi uscat pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrat şi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (61 mg, randament 81%). MS (apci) m/z = 644,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terţ*-butil (Etapa 1; 61 mg, 0,095 mmol) în DCM (948 µL) a fost tratată cu TFA (73 µL), şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost combinate, apoi partiţionate între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost triturat cu DCM/Hexani şi apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu pur (3,4 mg, randament 7%). MS (apci) m/z = 544,2 (M+H).

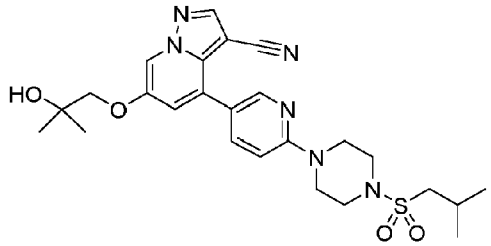
Exemplul 278



4-(6-(4-(2-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 277;** 30 mg, 0,055 mmol) în DCM (552 µL) a fost tratat secvenţial cu formaldehidă (16,4 µL, 0,221 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (58,5 mg, 0,276 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost filtrat. Filtratele rezultate a fost concentrate in vid, şi reziduul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate apoi partiţionate între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost triturat cu DCM/Hexani şi apoi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu pur (13,7 mg, randament 43%). MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

Exemplul 279

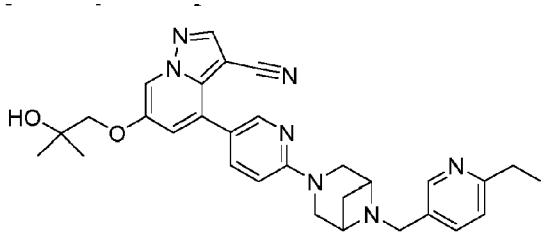


6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(izobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P39;** 24,1 mg, 0,0562 mmol) in DCM (500 µL) a fost tratată secvenţial cu TEA (38,1 µL, 0,281 mmol) şi clorură de izobutansulfonil (8,07 µL, 0,0618 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând

5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi partiţionate între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM:iPrOH 4:1 (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (14,3 mg, randament 50%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Exemplul 280

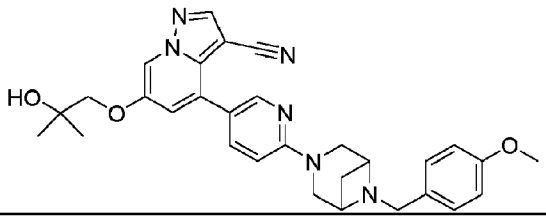
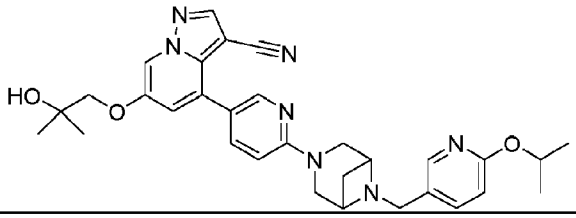


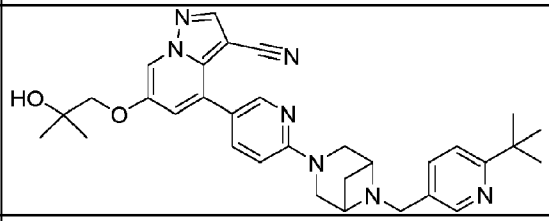
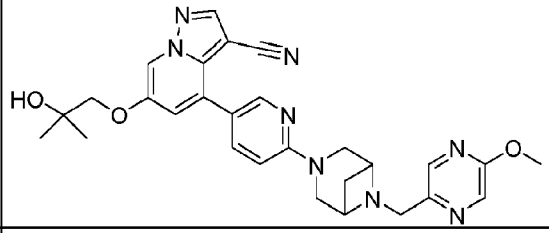
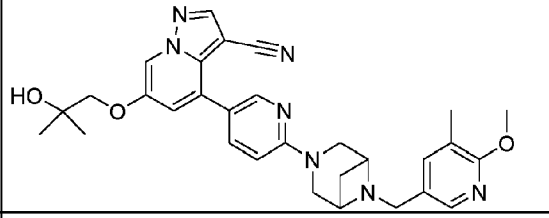
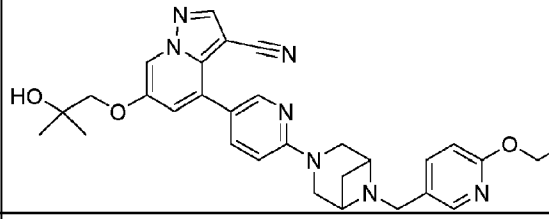
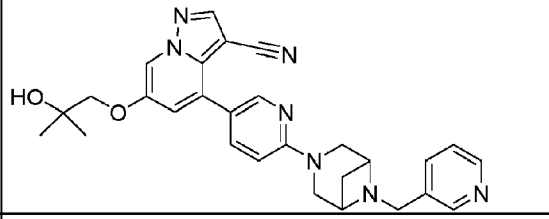
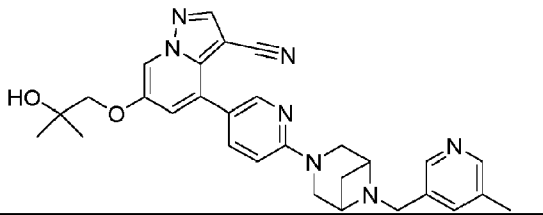
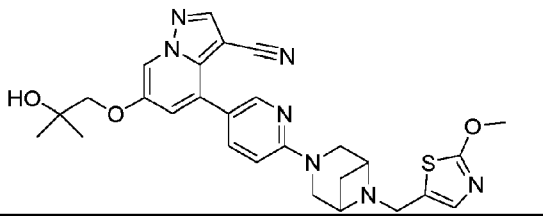
4-(6-(6-((6-Etilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

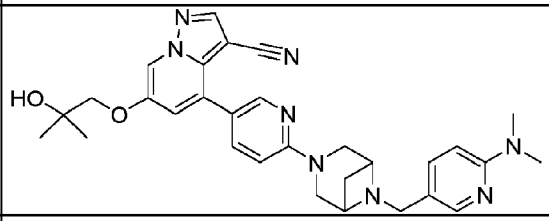
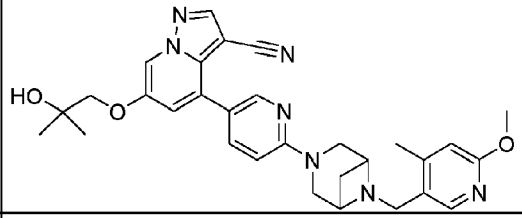
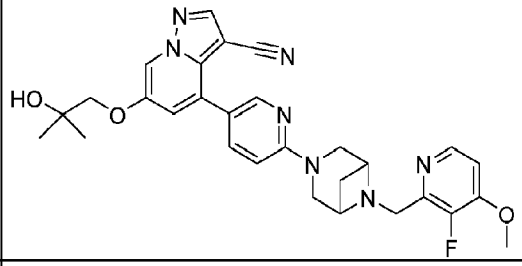
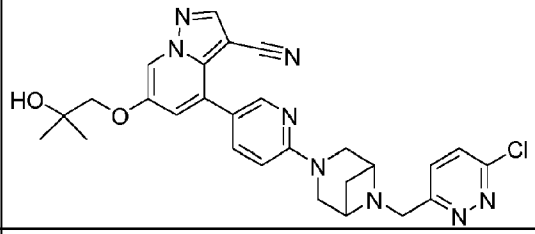
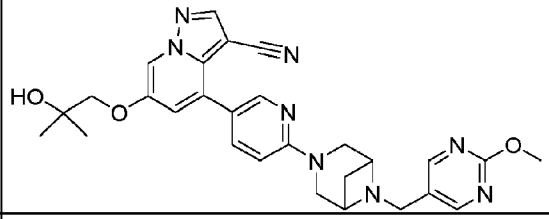
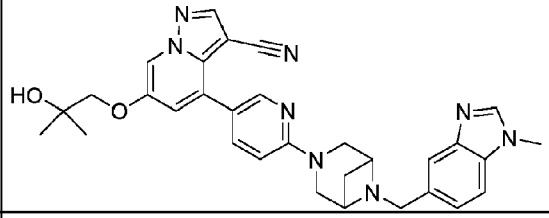
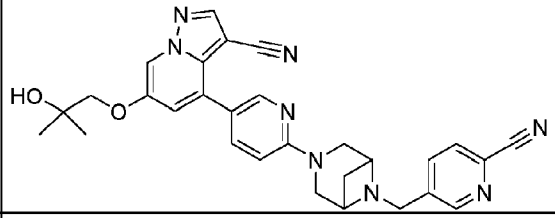
Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 20 mg, 0,042 mmol) în DCM (0,5 mL) a fost tratat secvenţial cu 6-etilnicotinaldehidă (11,33 mg, 0,08379 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (26,64 mg, 0,1257 mmol). După agitare 3 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând 0-20% DCM/MeOH cu 2% ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (18,03 mg, randament 82%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

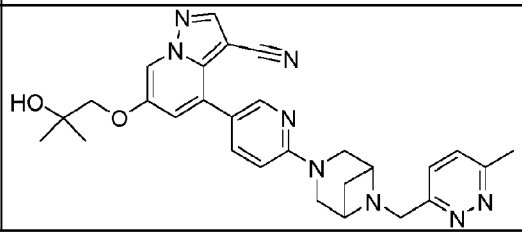
Compuşii din Tabelul **V** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru Prepararea din Exemplul **280**, inlocuind 6-etilnicotinaldehida cu aldehida adecvată şi DCM cu DCE ca solvent de reacţie. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS. Ca atare duratele reacţiilor, şi necesitatea de cantităţi suplimentare de reactivi au fost ajustate corespunzător. Acolo unde s-a notat (*) câteva picături de acid acetic glacial au fost incluse după adăugare de $NaBH(AcO)_3$. Compuşii din titlu au fost izolaţi după o purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Când condiţiile cromatografice au condus la izolarea sării cu TFA a compusului din titlu, purificarea cromatografică a fost urmată de o prelucrare bazică a sării. Condiţiile prelucrării bazice au implicat partiţionarea sării cu TFA între DCM sau DCM:MeOH 1:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (şi acolo unde este necesară extracţia suplimentară cu apă şi/sau saramură), apoi separarea extractelor organice, uscare pe Na_2SO_4 anhidru, filtrare şi concentrare in vid pentru a obţine compusul din titlu sub formă de bază liberă.

Tabelul V

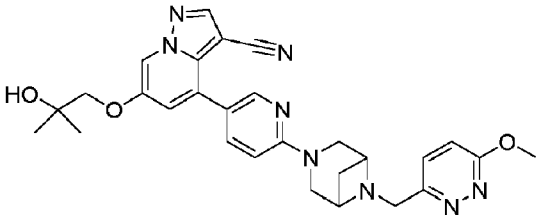
Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
281		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxibenzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	525,2 (M+H)
282		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-izopropoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	554,2 (M+H)
283		4-(6-(6-((6-(*terţ*-butil)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-	552,4 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		carbonitril	
284		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	527,2 (M+H)
285		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,3 (M+H)
286		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	594,2 (M+H)
287		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(piridin-3-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	496,2 (M+H)
288		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)
289		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metoxitiazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	532,2 (M+H)
290		4-(6-(6-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-	539,25 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
291		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,3 (M+H)
292		4-(6-(6-((3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	544,3 (M+H)
293		4-(6-(6-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	531,2 (M+H)
294		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	527,25 (M+H)
295		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	549,3 (M+H)
296		4-(6-(6-((6-cianopiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	521,15 (M+H)
297		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-	511,3

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		metilpiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	(M+H)

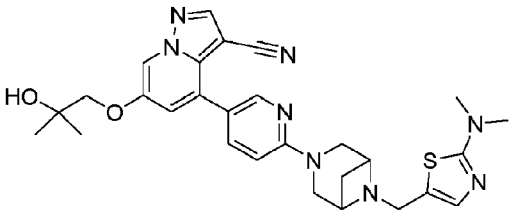
Exemplul 298



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-(6-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 293;** 56,2 mg, 0,106 mmol) in MeOH (0,5 mL) a fost tratat cu NaOMe 30 % din masă (98,3 µL, 0,529 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 ore la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% EtOAc in Hexani apoi 0-20% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (49,38 mg, randament 89%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Exemplul 299



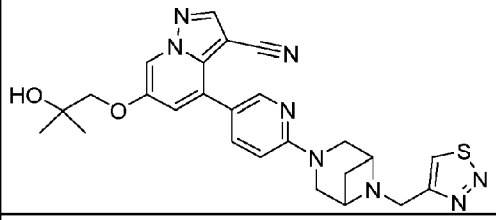
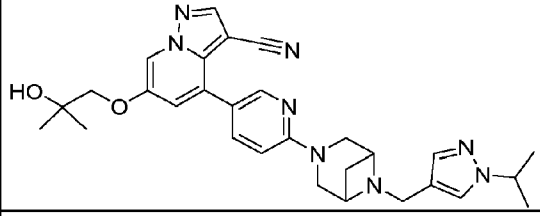
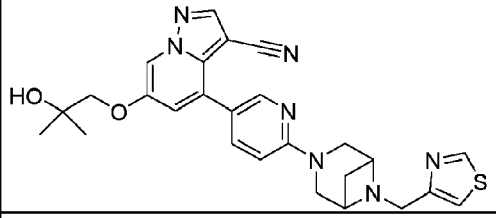
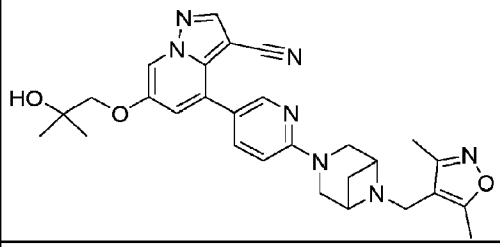
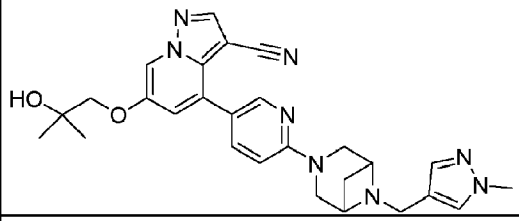
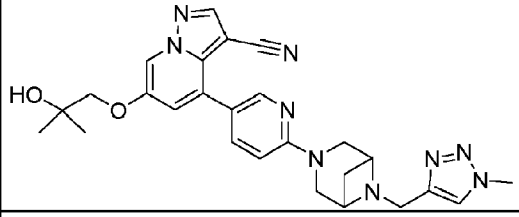
4-(6-(6-((2-(Dimetilamino)tiazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

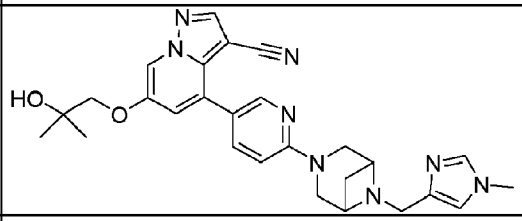
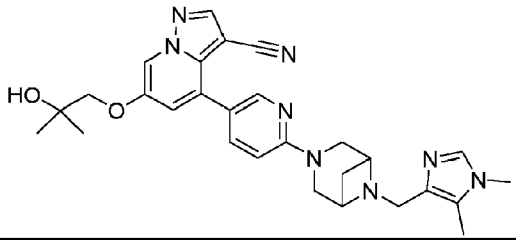
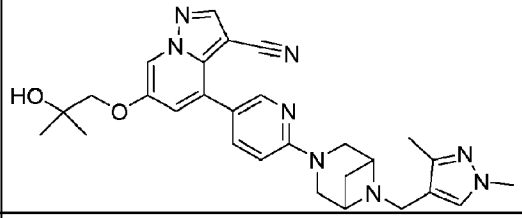
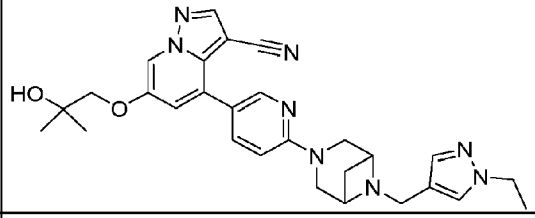
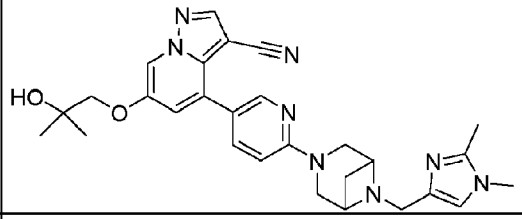
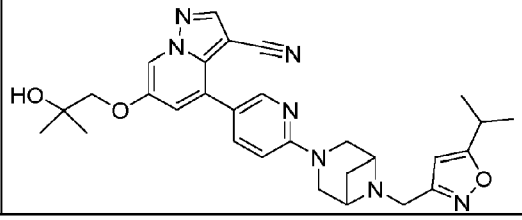
O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43**; 52,8 mg, 0,111 mmol) şi 2-(dimetilamino)tiazol-5-carbaldehidă (86,38 mg, 0,5530 mmol) în DCE (0,5 mL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (140,6 mg, 0,6636 mmol). După agitare 7 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, extras cu apă, apoi uscat pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrat, şi concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-50% DCM/MeOH ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (54,2 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

Compuşii din Tabelul **W** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **299,** inlocuind 2-(dimetilamino)tiazol-5-carbaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS. Ca atare duratele reacţiilor, şi necesitatea de cantităţi suplimentare de reactivi au fost ajustate corespunzător. Acolo unde s-a notat (*) prelucrarea apoasă înainte de cromatografie a fost omisă. Compuşii din titlu au fost izolaţi urmând o purificare cromatografică care foloseşte un gradient de eluent adecvat. Când condiţiile cromatografice au condus la izolarea sării TFA a compusului din titlu, purificarea cromatografică a fost urmată de o prelucrare bazică. Condiţiile prelucrării bazice implică

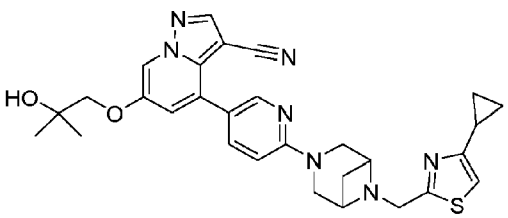
dizolvarea sării TFA în DCM conţinând TEA (1 mL), extracţie cu apă, apoi separarea extractelor organice şi concentrare în vid pentru a da compusul din titlu în formă de bază liberă.

Tabelul W

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
300		4-(6-(6-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	503,1 (M+H)
301		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-izopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	527,25 (M+H)
302		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tiazol-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	502,1 (M+H)
303		4-(6-(6-((3,5-dimetilizoxazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)
304		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	499,2 (M+H)
305		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
306		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	499,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
307		4-(6-(6-((1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)
308		4-(6-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)
309		4-(6-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)
310		4-(6-(6-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	513,25 (M+H)
311		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-izopropilizoxazol-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	528,2 (M+H)

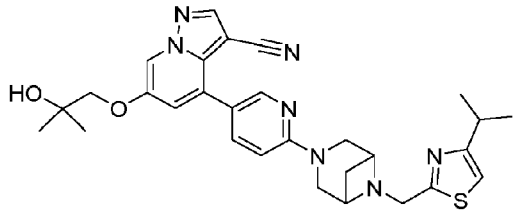
Exemplul 312



4-(6-(6-((4-Ciclopropiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 52 mg, 0,109 mmol) şi 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehidă (17,5 µL, 0,114 mmol) în DCE (1,09 mL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCE (1 mL), şi tratat suplimentar cu 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehidă (67 µL, 0,43 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). Amestecul a fost agitat timp de încă 1,5 h la temperatura ambiantă, diluat cu apă (20 mL), şi apoi extras cu DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) rezultând compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost diluată cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, apoi extrasă cu DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (28,7 mg, randament 46%). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

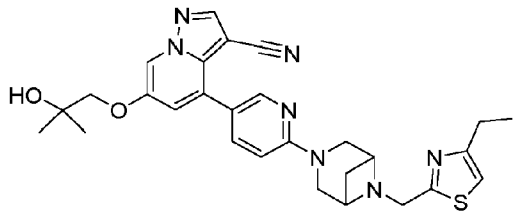
Exemplul 313



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-izopropiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 52 mg, 0,109 mmol) şi 4-izopropil-1,3-tiazol-2-carbaldehidă (16,9 µL, 0,109 mmol) în DCE (1,09 mL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCE (1 mL), şi tratat suplimentar cu 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehidă (67 µL, 0,43 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de încă 1,5 h la temperatura ambiantă, diluat cu apă (20 mL), şi apoi extras cu DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) rezultând compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost diluată cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, apoi extrasă cu DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (27,8 mg, randament 45%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Exemplul 314

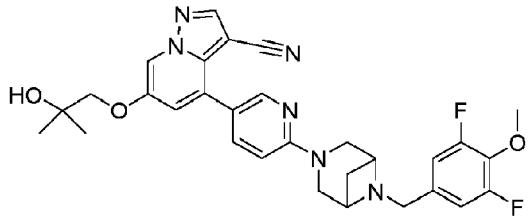


4-(6-(6-((4-Etiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 52 mg, 0,109 mmol) şi 4-etil-2-tiazolcarboxaldehidă (46,1 µL, 0,327 mmol) în DCE (1,09 mL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (139 mg, 0,654 mmol). După agitare timp de 4 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) rezultând compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost diluată cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, apoi extrasă cu DCM

(2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (15,8 mg, randament 27%). MS (apci) m/z = 530,3 (M+H).

Exemplul 315

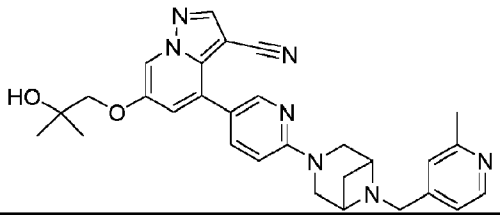
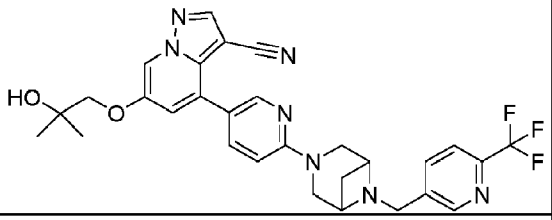
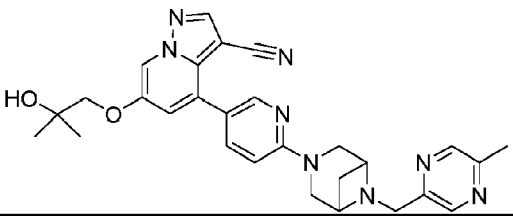


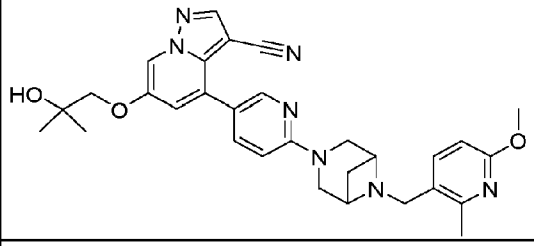
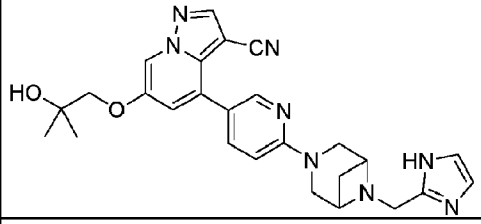
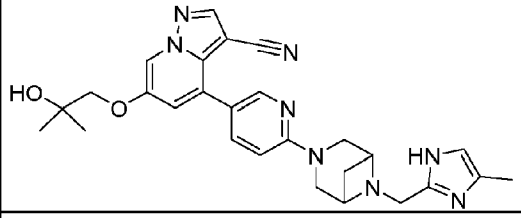
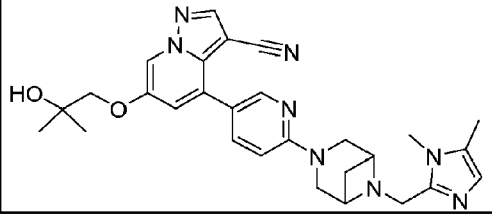
4-(6-(6-(3,5-Difluoro-4-metoxibenzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43**; 22 mg, 0,046 mmol) în DCE (230 µL) a fost tratată secvenţial cu 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehidă (7,932 mg, 0,04608 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (29,3 mg, 0,138 mmol). După agitare 1h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani, apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (13,9 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

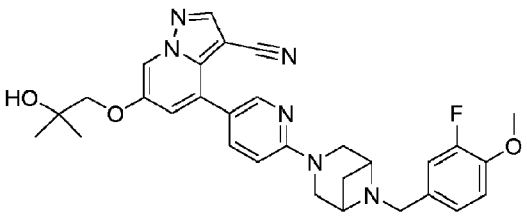
Compuşii din Tabelul **X** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **315** inlocuind 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS. Ca atare duratele reacţiilor, şi necesitatea de cantităţi suplimentare de reactivi au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi urmând o purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Când condiţiile cromatografice au condus la izolarea sării TFA a compusului din titlu, purificarea cromatografică a fost urmată de o prelucrare bazică. Condiţiile prelucrării bazice implică dizolvarea sării TFA în MeOH (1 mL), filtrare printr-o răşină bazică (Stratospheres MP-HCO_3, 100 mg), clătire cu MeOH până când nu mai există produs prin UV, concentrarea filtratului in vid, şi ulterior azeotropizarea apei reziduale cu Et_2O pentru a da compusul din titlu pur în formă de bază liberă.

Tabelul X

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
316		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	510,2 (M+H)
317		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	564,2 (M+H)
318		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metilpirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	511,25 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
319		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,3 (M+H)
320		4-(6-(6-((1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	485,2 (M+H)
321		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	499,2 (M+H)
322		4-(6-(6-((1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)

Exemplul 323



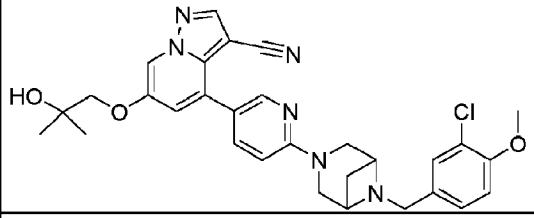
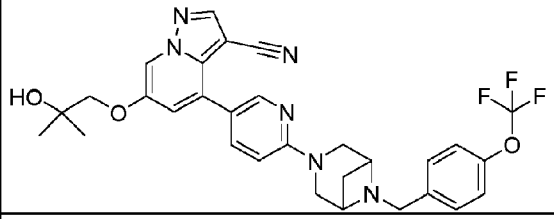
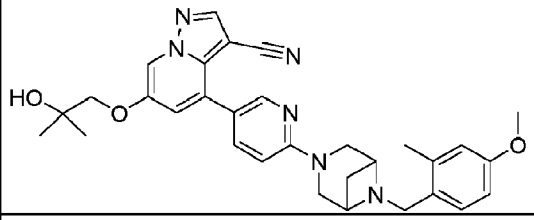
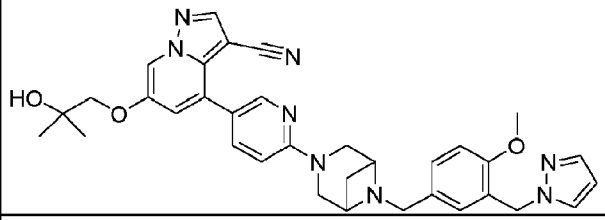
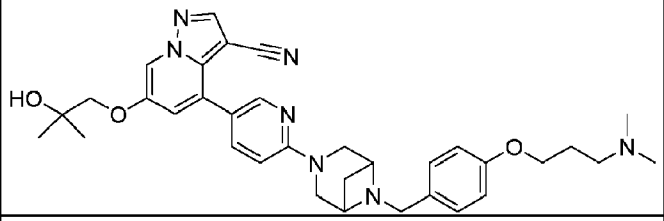
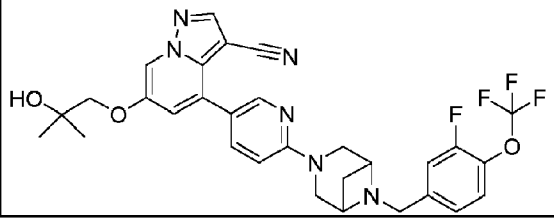
4-(6-(6-(3-Fluoro-4-metoxibenzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43**; 32,2 mg, 0,0675 mmol) în DCM (675 µL) şi DIEA (29,4 µL, 0,169 mmol) a fost agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă, apoi tratată secvenţial cu 3-fluoro-4-metoxibenzaldehidă (20,8 mg, 0,135 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (42,9 mg, 0,202 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost trecut printr-un filtru seringă (0,45 µm), clătit cu DCM până cand, prin UV, nu s-a mai detectat material activ suplimentar în DCM de clătire. Clătirile DCM combinate au fost purificate prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexan ca gradient de eluent apoi 0-100% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (22,3 mg, randament 61%). MS (apci) m/z = 543,2 (M+H).

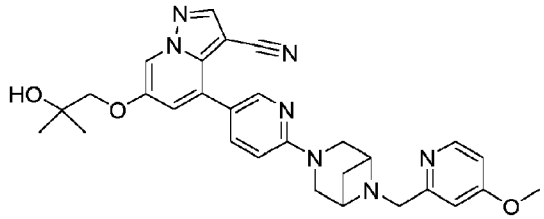
Compuşii din Tabelul **Y** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **323,** inlocuind 3-fluoro-4-metoxibenzaldehida cu aldehida adecvată.

Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi ca atare duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi după o filtrare prin filtru cu seringă şi purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat.

Tabelul Y

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
324		4-(6-(6-(3-cloro-4-metoxibenzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	559,2 (M+H)
325		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-(trifluorometoxi)benzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	579,2 (M+H)
326		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxi-2-metilbenzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	539,2 (M+H)
327		4-(6-(6-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	605,3 (M+H)
328		4-(6-(6-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)benzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	596,3 (M+H)
329		4-(6-(6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	597,2 (M+H)

Exemplul 330

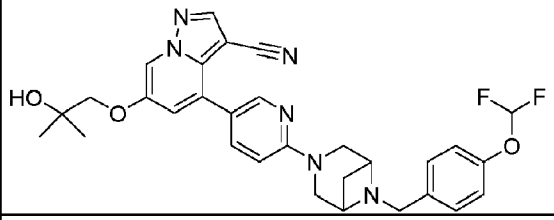
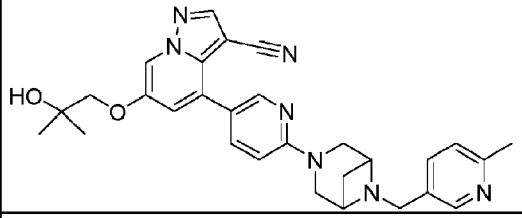
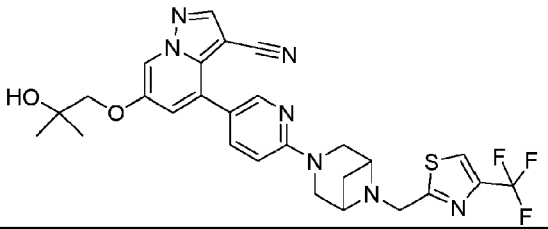


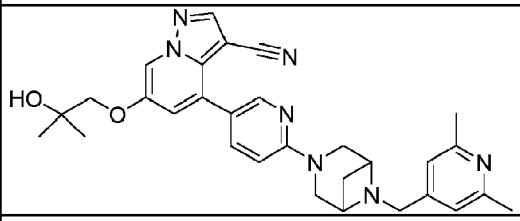
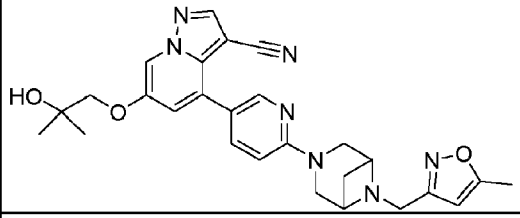
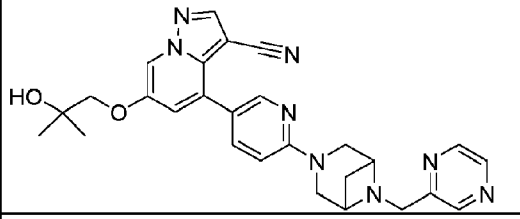
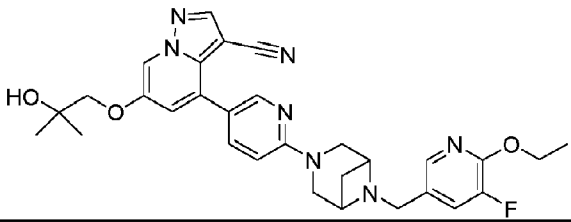
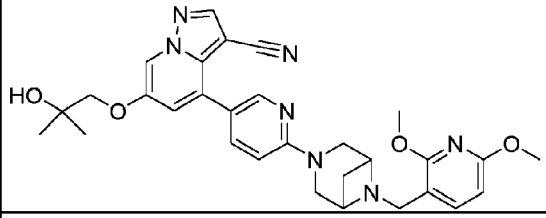
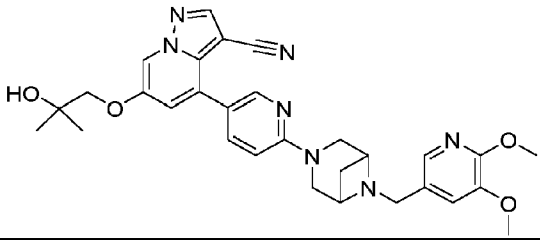
6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 30,1 mg, 0,0631 mmol) şi DIEA (27,5 µL, 0,158 mmol) în DCM (631 µL) a fost agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost tratat secvenţial cu 4-metoxipicolinaldehidă (8,65 mg, 0,0631 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (26,7 mg, 0,126 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 zile la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost diluată cu o cantitate minimă de DCM, apoi s-a adăugat în picătură MeOH până când amestecul a devenit omogen. Soluţia DCM/MeOH a fost purificată direct prin cromatografie pe silice (utilizând 0-100% DCM in Hexan apoi 0-100% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (27,2 mg, randament 82%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

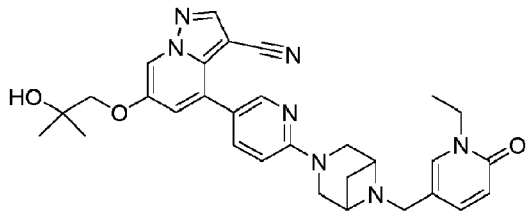
Compuşii din Tabelul **Z** au fost preparaţi şi prelucraţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **330**, inlocuind 4-metoxipicolinaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi ca atare duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi fie prin purificare cromatografică directă utilizând un gradient de eluent adecvat fie, acolo unde s-a notat (*), purificarea cromatografică cu un eluent adecvat a fost precedată de o prelucrare apoasă a reacţiei, constând din diluţie cu DCM, extracţie cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat, uscarea extractelor organice pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrare, şi concentrare în vid.

Tabelul Z

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
331		4-(6-(6-(4-(difluorometoxi)benzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	561,2 (M+H)
332		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)
333		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-(trifluorometil)tiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	570,2 (M+H)
334		4-(6-(6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pyraz olo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
335		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metilizoxazol-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
336		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirazin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	497,2 (M+H)
337		4-(6-(6-((6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	558,3 (M+H)
338		4-(6-(6-((2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	556,3 (M+H)
339		4-(6-(6-((5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	556,3 (M+H)

Exemplul 340

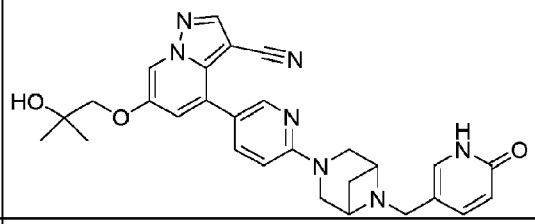
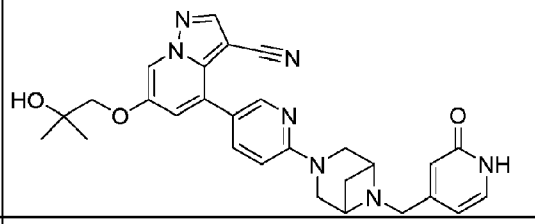
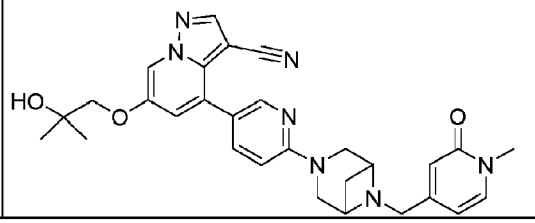


4-(6-(6-((1-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

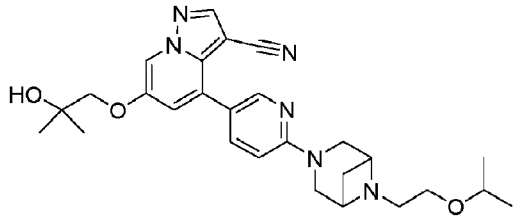
O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43**; 50 mg, 0,105 mmol) în DCM (524 µL) şi TEA (43,8 µL, 0,314 mmol) a fost agitată timp de 5 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost tratat secvenţial cu 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehidă (23,7 mg, 0,157 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (44,4 mg, 0,209 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, s-au introdus in plus 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehidă şi $NaBH(AcO)_3$. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost diluată cu DCM (1 mL) şi spălată cu apă (3 x 1 mL). Extractele apoase combinate au fost extrase cu DCM (1 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, trecute printr-o frită PS, şi concentrate în vid pentru a îndepărta majoritatea solventului (*cca.* 1 mL rămas). Soluţia a fost diluată cu Heptan (1 mL), pentru a forma o suspensie. Suspensia a fost filtrată în vid, clătind cu Heptan suplimentar (3x1 mL). Solidele au fost colectate şi uscate în aer pentru a da compusul din titlu (9,2 mg, randament 16%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Compuşii din Tabelul **AA** au fost preparaţi, prelucraţi şi purificaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **340**, inlocuind 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi ca atare duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi puri după filtrare utilizând Heptan sau MTBE ca solvent de clătire.

Tabelul AA

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
341		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3 - il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)
342		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	512,3 (M+H)
343		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	526,2 (M+H)

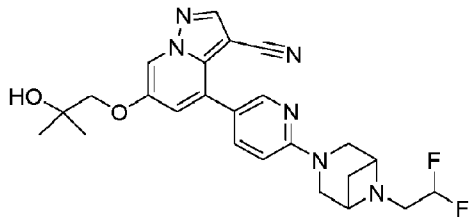
Exemplul 344



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-izopropoxietil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 20 mg, 0,0419 mmol) în DMSO (419 µL) a fost tratată cu 2-(2-bromoetoxi)propan (21,0 mg, 0,126 mmol) şi TEA (28,4 µL, 0,209 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 16 h la 50 °C apoi timp de încă 16 h la 70 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexan apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (6,1 mg, randament 28%). MS (apci) m/z = 491,3 (M+H).

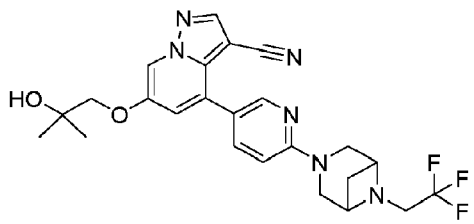
Exemplul 345



4-(6-(6-(2,2-Difluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 31,3 mg, 0,0656 mmol) în DMF (656 µL) a fost tratată cu DIEA (57,1 µL, 0,328 mmol) şi agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă. S-a adăugat trifluorometansulfonat de 2,2-difluoroetil (70,2 mg, 0,328 mmol), şi amestecul a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu Et_2O (40 mL) şi spălat cu apă (3 x 10 mL). Extractele organice au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate in vid printr-un strat de Celite® 545 şi concentrate in vid. Reziduul a fost dizolvat în cantitatea minimă de DCM, şi apoi s-a adăugat în picătură MeOH pentru a crea o soluţie omogenă care a fost purificată prin cromatografie pe silice (utilizând 0-100% DCM in Hexan apoi 0-100% (2% NH_4OH/ % MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (9,1 mg, randament 30%). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

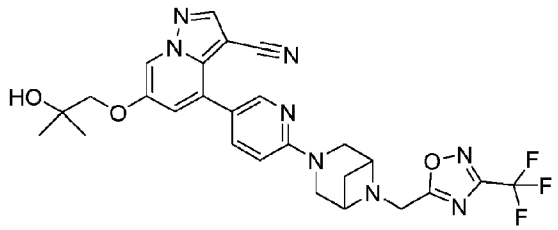
Exemplul 346



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (17,6 mg, randament 51%) a fost preparat utilizând o procedură, prelucrare şi purificare similară cu cea descrisă pentru Exemplul **345**, inlocuind trifluorometansulfonatul de 2,2-difluoroetil cu triflat de 2,2,2-trifluoroetil. MS (apci) m/z = 487,2 (M+H).

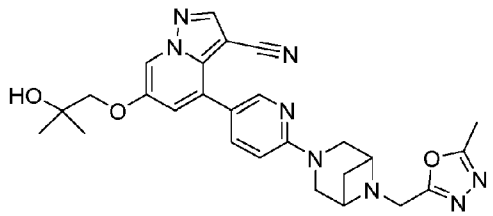
Exemplul 347



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 33,2 mg, 0,0695 mmol) în DMF (695 µL) a fost tratată cu DIEA (60,6 µL, 0,348 mmol), apoi agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă înainte de adăugare de 5-(clorometil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (64,9 mg, 0,348 mmol). După agitarea amestecului rezultat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu Et_2O (40 mL) apoi extras cu apă (3 x 10 mL). Extractele organice au fost uscate pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrate in vid printr-un strat de Celite® 545 şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexan ca gradient de eluent, apoi 0-100% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (22,2 mg, randament 58%). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

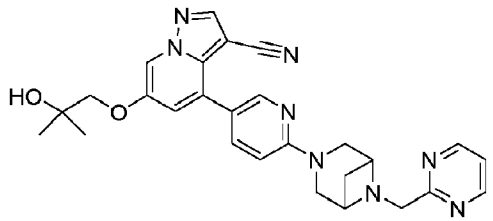
Exemplul 348



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 20 mg, 0,0419 mmol) în DMSO (837,9 µL) a fost tratată cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (54,60 mg, 0,1676 mmol) şi 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (5,553 mg, 0,04189 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 16 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM (1 mL) şi apă (5 mL), şi apoi extras cu DCM (3 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (5 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexan apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (10,06 mg, randament 46%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Exemplul 349

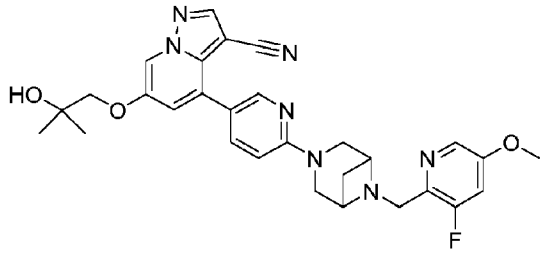


6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirimidin-2-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 40 mg, 0,084 mmol) în DMF (170 µL) a fost tratată cu clorhidrat de 2-(clorometil)pirimidină (0,015 g, 0,092 mmol) şi TEA (58 µL, 0,42 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 50 °C apoi timp de încă 16 h la 70 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat

în apă (2 mL), şi agitat energic. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid printr-o membrană de nylon, clătind solidele cu apă (2 mL) şi Et_2O (2 mL). După ce apa de clătire a fost trecută prin filtru, şi Et_2O a fost decantat de la partea superioară a solidelor (*cca.* 5 min), solidele au fost dizolvate în EtOAc/MeOH, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (30 mg, randament 66%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

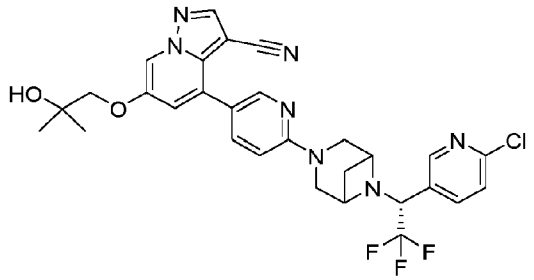
Exemplul 350



4-(6-(6-((3-Fluoro-5-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 25,2 mg, 0,0528 mmol) şi metansulfonat de (3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)metil (43,5 mg, 0,185 mmol) in DMSO (500 µL) a fost tratată cu DIEA (46,0 µL, 0,264 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la temperatură de 70 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate, diluate cu DCM:iPrOH 4:1, şi apoi extrase cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (9,5 mg, randament 33%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

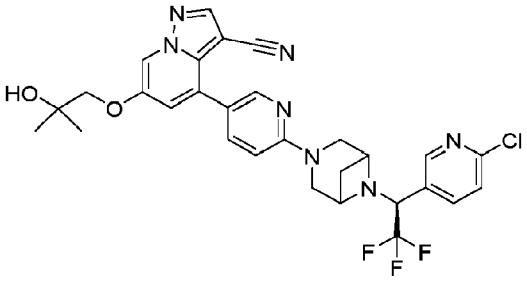
Exemplul 351



4-(6-(6-((R)-1-(6-Cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (43,2 mg, 0,204 mmol) şi Lutidină (25,1 µL, 0,216 mmol) în ACN (500 µL) a fost agitat timp de 10 min la -42 °C (răcire cu baie de gheaţă uscată/ACN). Amestecul rece a fost tratat încet cu Tf-O-Tf (35,3 µL, 0,210 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la -42 °C înainte de introducerea unei soluţii de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P44;** 50 mg, 0,124 mmol) şi DIEA (43,2 µL, 0,358 mmol) în DMA (500 µL). După agitare timp de 18 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) urmată de o a doua cromatografie pe silice (0-100% DCM in hexan apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (22 mg, randament 30%). MS (apci) m/z = 598,2 (M+H).

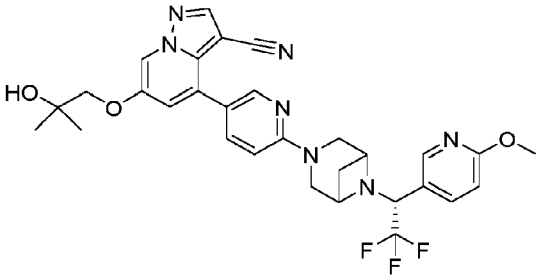
Exemplul 352



4-(6-(6-((S)-1-(6-Cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (41 mg, randament 56%) a fost preparat, prelucrat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **351**, inlocuind (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-olul cu (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol. MS (apci) m/z = 598,2 (M+H).

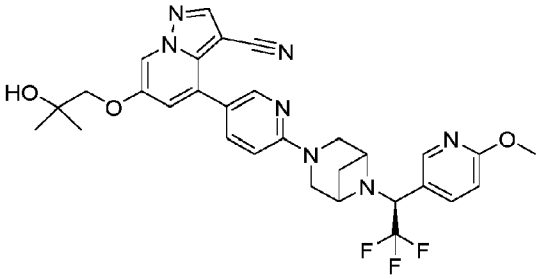
Exemplul 353



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 351;** 50 mg, 0,124 mmol) în MeOH (500 µL) a fost tratată cu NaOMe 30 % din masă în MeOH (31,1 µL, 0,167 mmol), apoi agitată peste noapte la 70 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexan apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (18 mg, randament 91%). MS (apci) m/z = 594,2 (M+H).

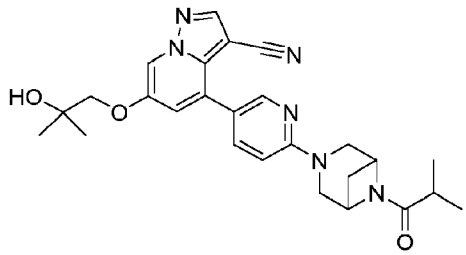
Exemplul 354



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (7,42 mg, randament 75%) a fost preparat, prelucrat şi purificat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 3**53,** inlocuind 4-(6-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul cu 4-(6-(6-((S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 352**). MS (apci) m/z = 594,25 (M+H).

Exemplul 355

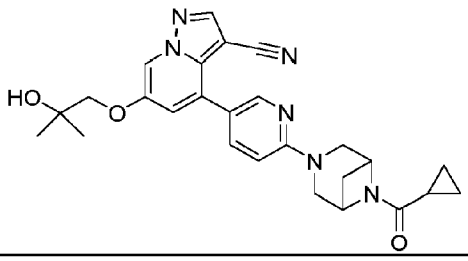
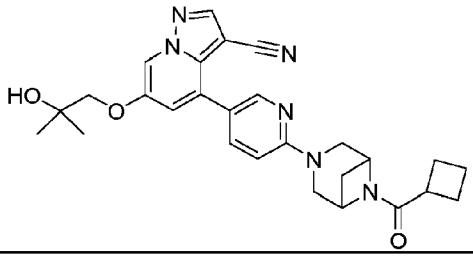
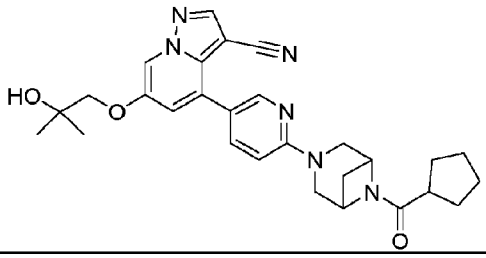


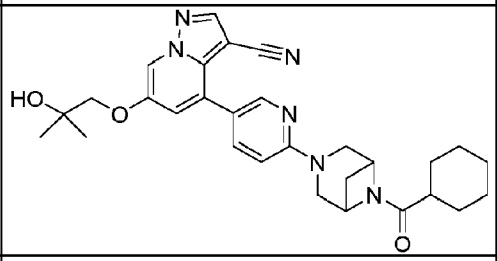
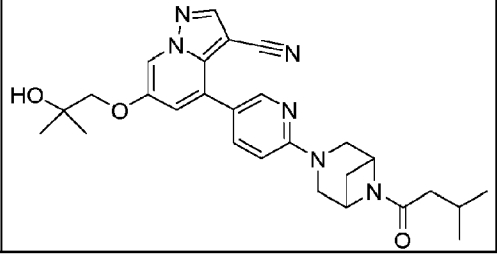
6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-izobutiril-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 20 mg, 0,0419 mmol) şi DIEA (36,5 µL, 0,209 mmol) în DCM (209 µL) a fost tratat cu clorură de izobutiril (4,91 mg, 0,0461 mmol), şi amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat in vid, apoi purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% EtOAc in Hexani, apoi 0-20% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (9,31 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

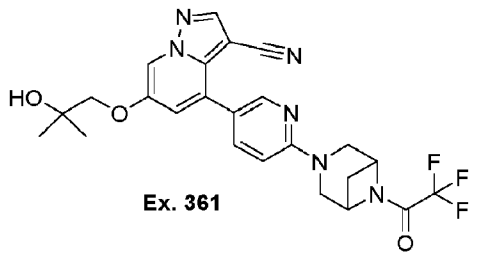
Compuşii din Tabelul **BB** au fost preparaţi şi purificaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **355,** înlocuind clorura de izobutiril cu clorura acidă adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi ca atare, duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi prin purificare cromatografică utilizand un gradient de eluent adecvat.

Tabelul BB

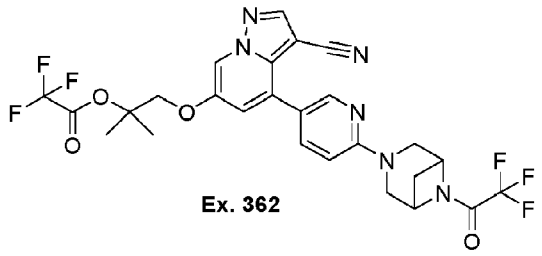
Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
356		4-(6-(6-(ciclopropancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	473,2 (M+H)
357		4-(6-(6-(ciclobutancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	487,2 (M+H)
358		4-(6-(6-(ciclopentancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	501,3 (M+H)
359		4-(6-(6-(ciclohexancarbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	515,3 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
360		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-metilbutanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	489,3 (M+H)

Exemplul 361: 6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril şi Exemplul 362: 2,2,2-trifluoroacetat de 1-((3-ciano-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-il



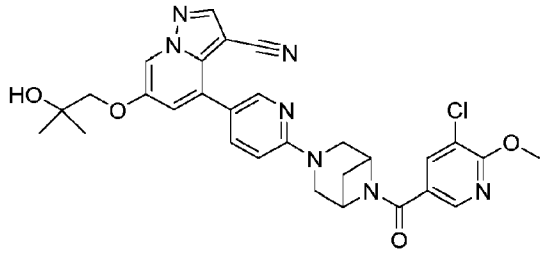
Ex. 361



Ex. 362

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 50 mg, 0,105 mmol) în DCM (524 µL) a fost tratat cu TEA (43,8 µL, 0,314 mmol). Suspensia rezultată a fost răcită într-o baie de gheaţă, apoi tratată cu anhidridă 2,2,2- trifluoroacetică (26,4 mg, 0,126 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată, şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1,5 h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-90% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a da în mod independent compuşii din titlu reprezentând mono- şi di- produşi de cuplare ai materiei prime: **Exemplul 361:** 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (18,3 mg, randament 35%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H). **Exemplul 362:** 2,2,2-trifluoroacetat de 1-((3-ciano-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-il (26,8 mg, randament 42%). MS (apci) m/z = 597,2 (M+H).

Exemplul 363

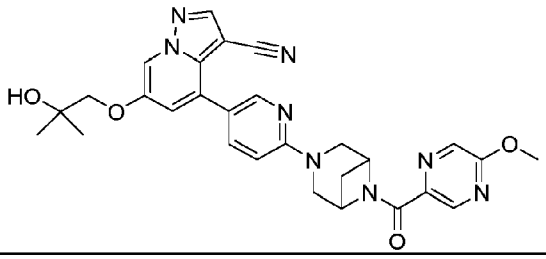
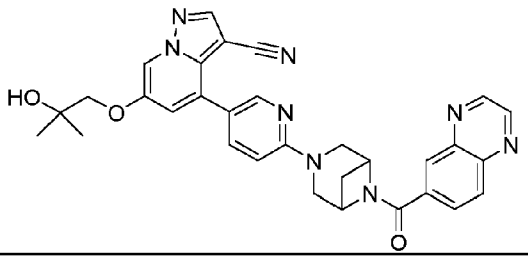
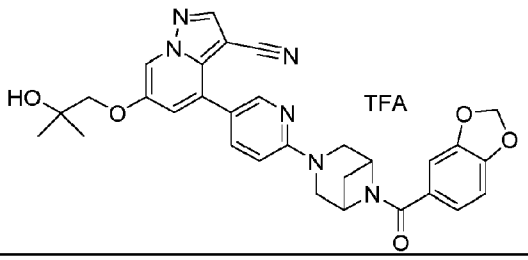


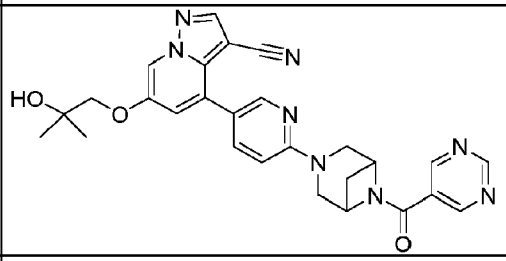
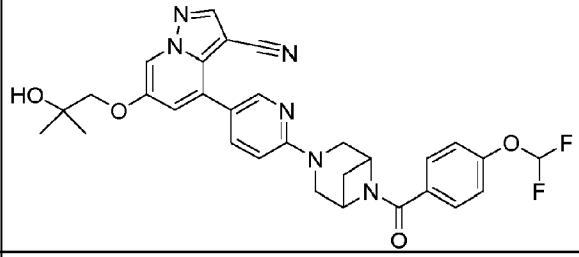
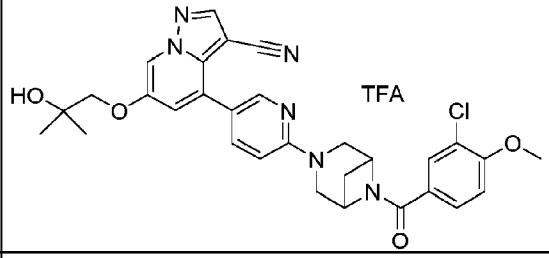
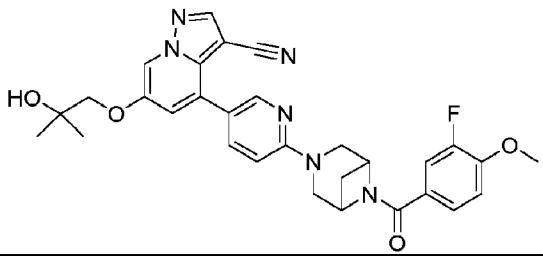
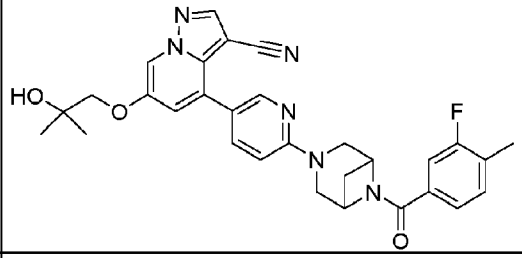
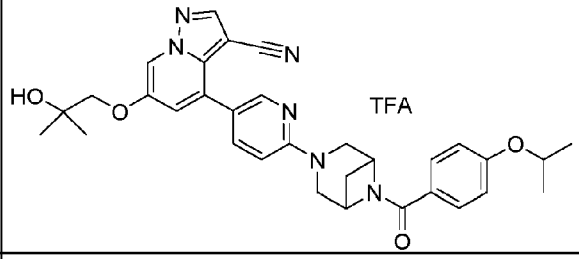
4-(6-(6-(5-Cloro-6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

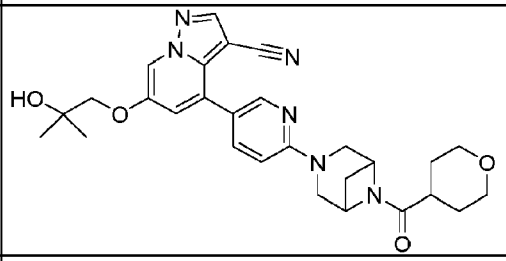
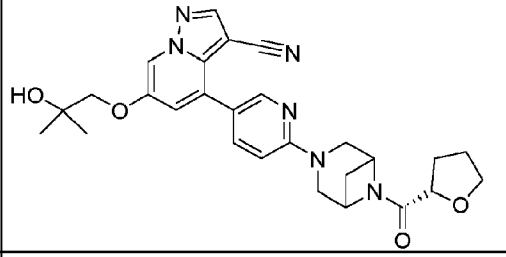
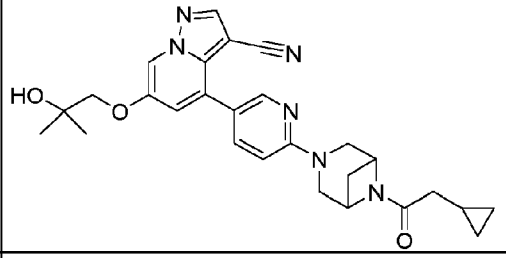
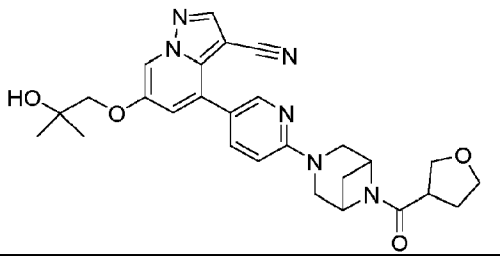
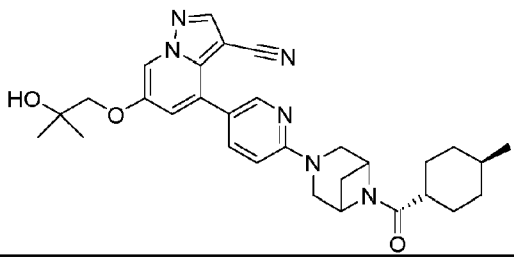
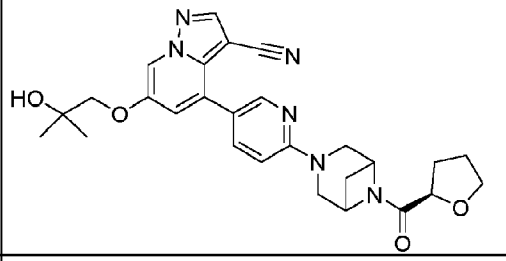
O suspensie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 50 mg, 0,105 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată secvenţial cu acid 5-cloro-6-metoxinicotinic (9,82 mg, 0,0524 mmol), HATU (23,9 mg, 0,0628 mmol) şi DIEA (36,5 µL, 0,209 mmol) şi a fost agitată timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% EtOAc in Hexani apoi 0-20% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (18,3 mg, randament 61%). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H).

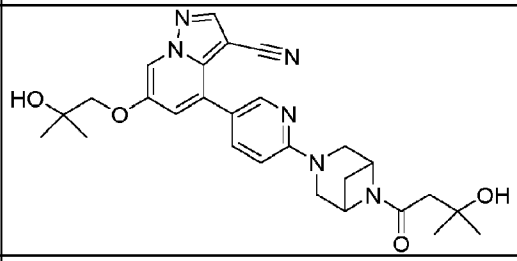
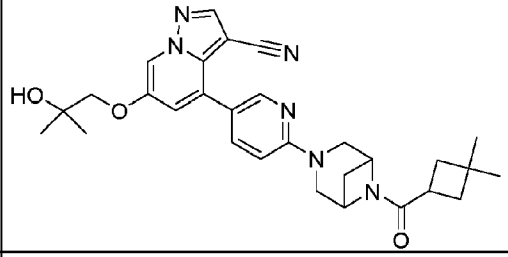
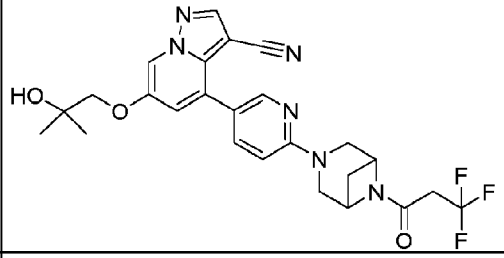
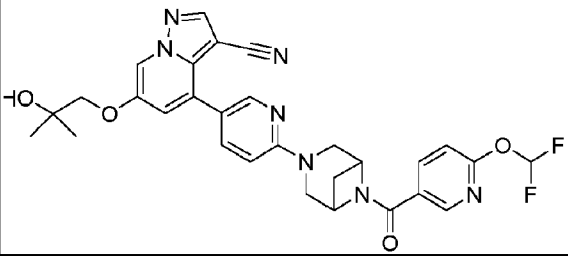
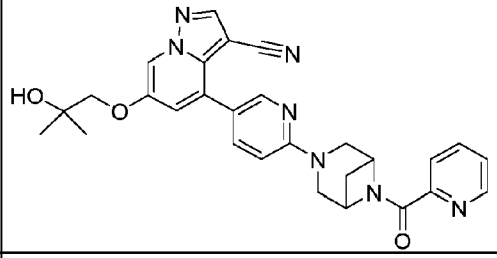
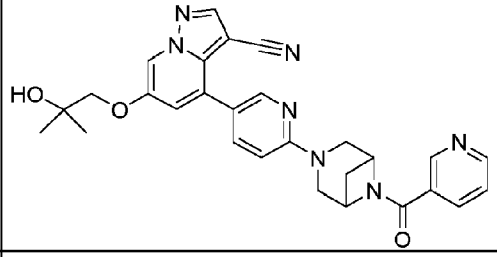
Cu excepţia cazului în care s-a notat (*), compuşii din Tabelul **CC** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **363,** inlocuind acidul 5-cloro-6-metoxinicotinic cu acidul carboxilic adecvat (1,0-1,2 echivalenţi). Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS. Ca atare, duratele reacţiilor şi adăugarea suplimentară de reactivi au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi prin purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat.

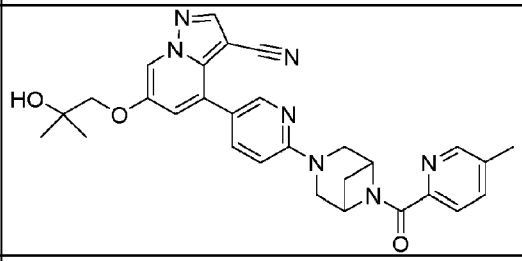
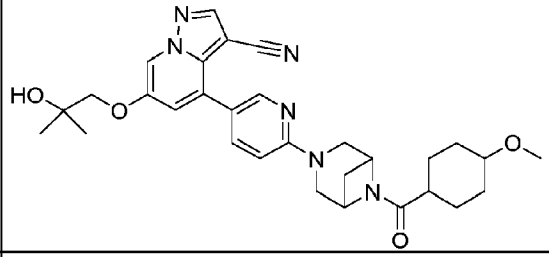
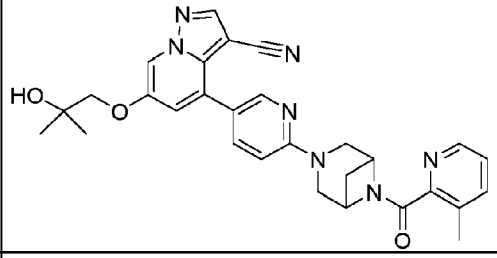
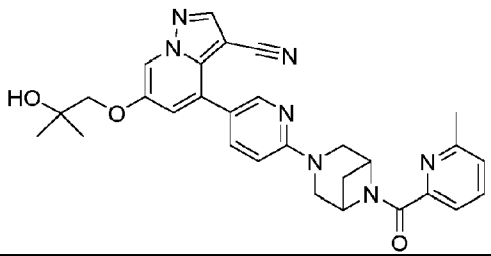
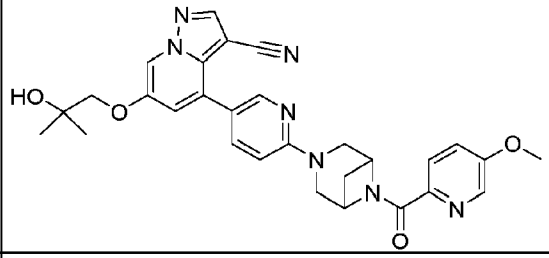
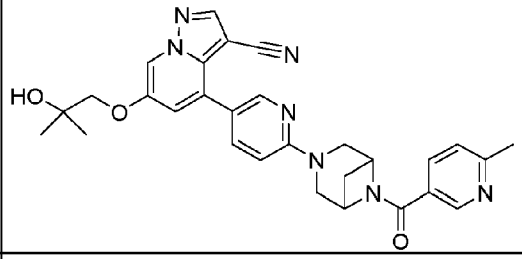
Tabelul CC

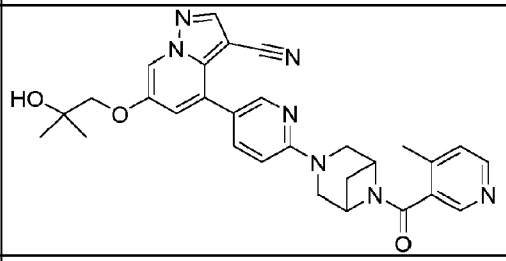
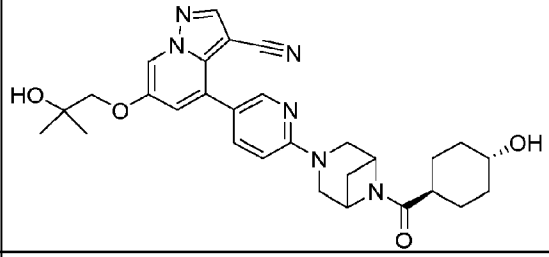
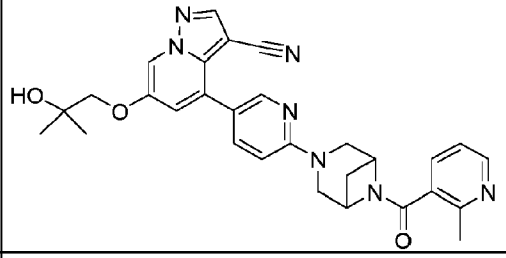
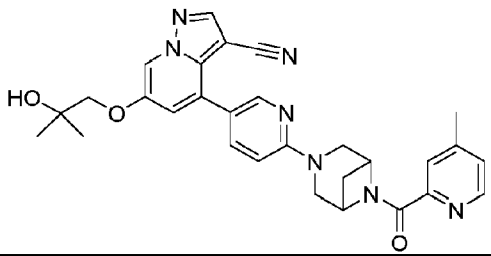
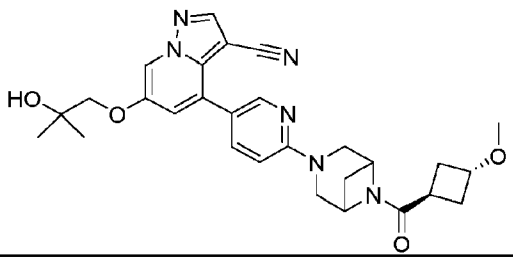
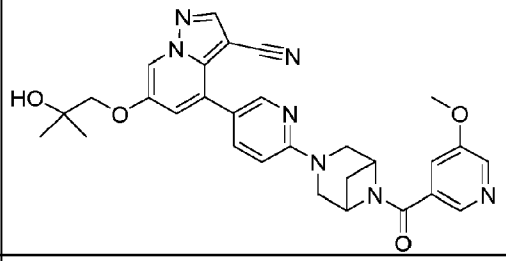
Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
364		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxipirazin-2-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5 -a]piridin-3-carbonitril	541,2 (M+H)
365		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(chinoxalină-6-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	561,2 (M+H)
366		2,2,2-trifluoroacetat de 4-(6-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	553,2 (M+H)
367		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirimidin-5-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	511,2 (M+H)

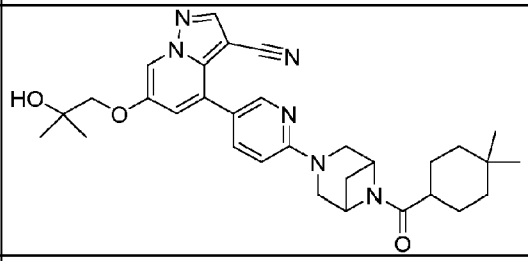
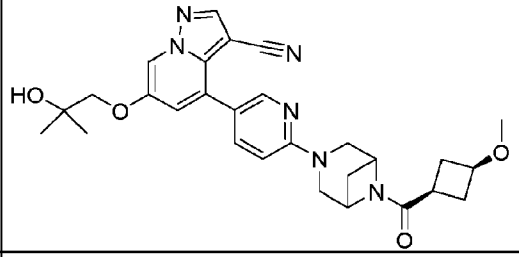
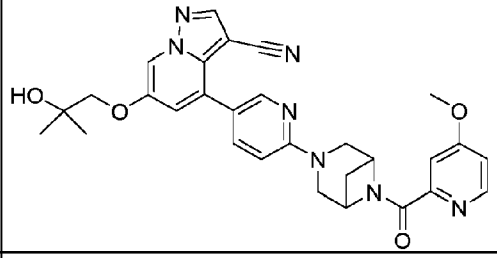
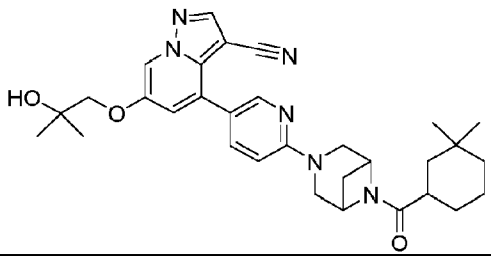
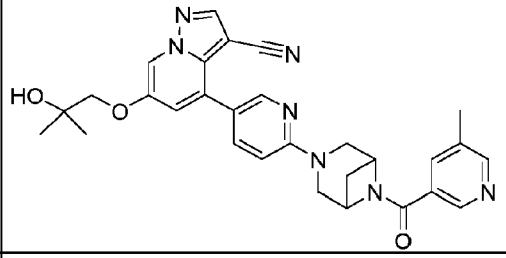
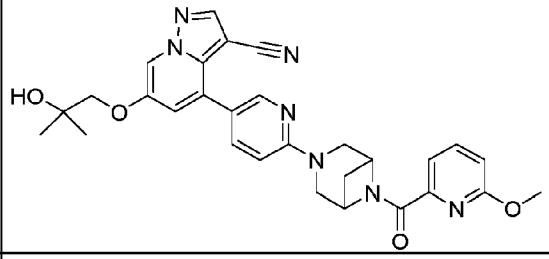
Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
			
368		4-(6-(6-(4-(difluorometoxi)benzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	575,2 (M+H)
369		2,2,2-trifluoroacetat de 4-(6-(6-(3-cloro-4-metoxibenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	573,2 (M+H)
370		4-(6-(6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	557,2 (M+H)
371		4-(6-(6-(3-fluoro-4-metilbenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	541,2 (M+H)
372		2,2,2-trifluoroacetat de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-izopropoxibenzoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	567,25 (M+H)
373		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-	517,4 (M+H)

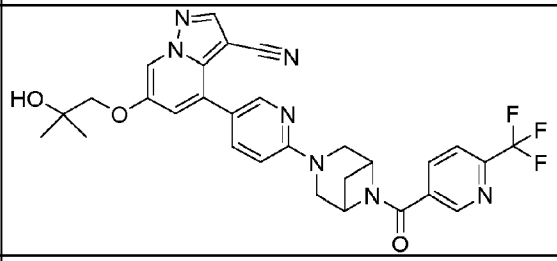
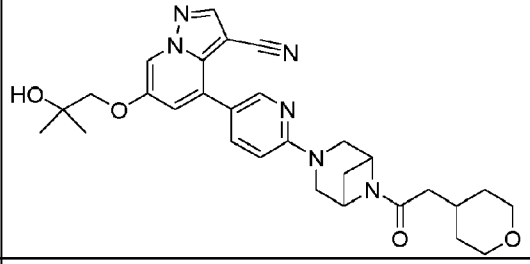
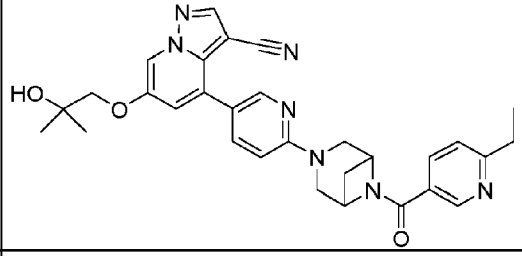
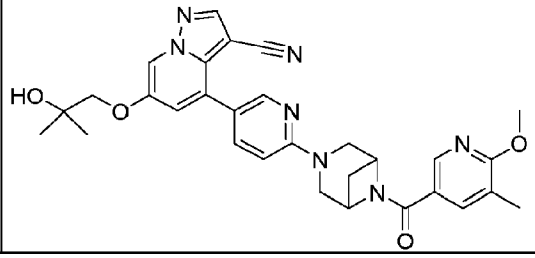
Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
374		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	503,3 (M+H)
375		4-(6-(6-(2-ciclopropilacetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	487,3 (M+H)
376		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	503,25 (M+H)
377		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1r,4r)-4-metilciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	529,3 (M+H)
378		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	503,25 (M+H)
379		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-	505,25 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
380		4-(6-(6-(3,3-dimetilciclobutan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	515,3 (M+H)
381		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3,3,3-trifluoropropanoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	515,2 (M+H)
382		4-(6-(6-(6-(difluorometoxi)nicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	576,2 (M+H)
383		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-picolinoil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)
384		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-nicotinoil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	510,25 (M+H)
385		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-	524,2 (M+H)

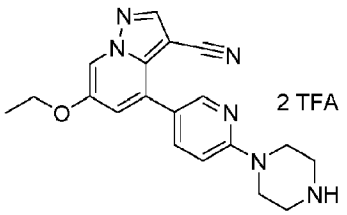
Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
386		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxiciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	545,3 (M+H)
387		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
388		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
389		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxipicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)
390		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	524,25 (M+H)
391		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-	524,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
392		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	531,3 (M+H)
393		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
394		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metilpicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
395		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	517,2 (M+H)
396		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)
397		4-(6-(6-(4,4-dimetilciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-	543,3 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
398		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1s,3s)-3-metoxiciclobutan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	517,3 (M+H)
399		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxipicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1,1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)
400		4-(6-(6-(3,3-dimetilciclohexan-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	543,3 (M+H)
401		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
402		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipicolinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)
403		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-(trifluorometil)nicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-	578,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
		il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	
404		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	531,3 (M+H)
405		4-(6-(6-(6-etilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	538,3 (M+H)
406		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxi-5-metilnicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	554,2 (M+H)
*__Exemplul 406__ a utilizat 3 echivalenţi de HATU şi a folosit o prelucrare apoasă care implică extracţia amestecului de reacţie cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată înainte de purificarea cromatografică.			

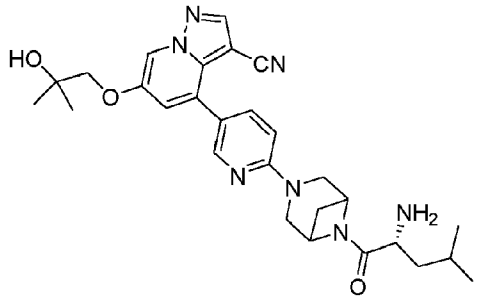
Exemplul 407



bis(2,2,2-Trifluoroacetat) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 29**; 413 mg, 0,921 mmol) in DCM (8 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul a fost concentrat în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (randament cantitativ). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Exemplul 408

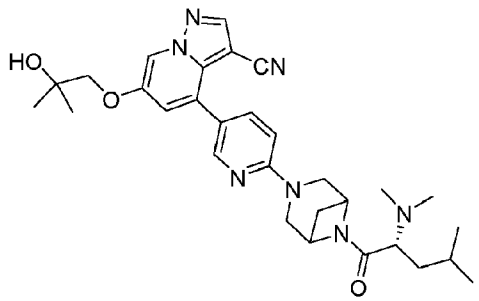


4-(6-(6-(D-Leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de ((2R)-1-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamat de *terț*-butil. O soluție de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 60 mg, 0,126 mmol) in DMF (4 mL) a fost tratată secvențial cu (*terț*-butoxicarbonil)-D-leucină (32,0 mg, 0,138 mmol), HATU (57,3 mg, 0,151 mmol) și DIEA (57,3 µL, 0,503mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (75mg, randament 97%). MS (apci) m/z = 618,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de ((2R)-1-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamat de *terț*-butil (Etapa 1; 75 mg, 0,12 mmol) in DCM (4 mL) a fost tratat cu TFA (2 mL,), și agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. După concentrare in vid, amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN in apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracțiunile conținând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat și extrase cu IPA 20% în DCM. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Materialul a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe silice (utilizand MeOH 5-10% in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (44, randament 70%). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

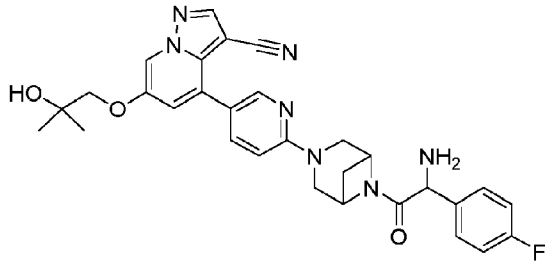
Exemplul 409



4-(6-(6-(Dimetil-D-leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 408**; 40 mg, 0,0773 mmol) și formaldehidă (57,5 µL, 0,773 mmol) în DCM (773 µL) a fost tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (81,9 mg, 0,386 mmol). După agitare timp de 3 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN in apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracțiunile conținând produsul dorit au fost colectate, tratate cu $NaHCO_3$ saturat și extrase cu IPA 20% în DCM. Organicele au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe silice (utilizand 2-5% MeOH in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (23 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

Exemplul 410

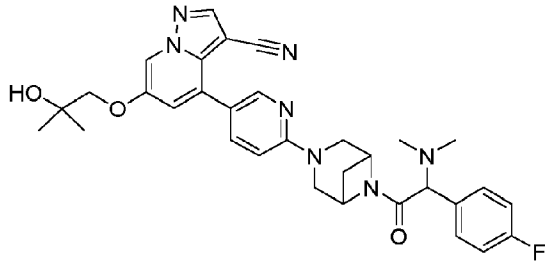


4-(6-(6-(2-Amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de ((1R)-2-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terț*-butil. Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43**; 100 mg, 0,209 mmol), acid (R)-2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acetic (56,4 mg, 0,209 mmol) şi HATU (240 mg, 0,628 mmol) în DMF (1,05 mL) a fost tratat cu DIEA (146 µL, 0,838 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă, şi apoi filtrat. Filtatele rezultate a fost concentrate in vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizând 0-10% $CHCl_3$/MeOH cu 0-1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (137,36 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 656,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(6-((R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de ((1R)-2-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3,1,1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamat de *terț*-butil (Etapa 1; 137,36 mg, 0,209 mmol) în DCM (418 µL) a fost tratată cu TFA (161 µL), şi agitată timp de 70 min la temperatura ambiantă. După concentrare in vid, amestecul de reacţie a fost purificat la început prin cromatografie pe silice (utilizand $CHCl_3$/MeOH cu 0-1% NH_4OH ca gradient de eluent), apoi prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) apoi din nou prin cromatografie pe silice (5-10% MeOH in DCM cu 1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (112,6 mg, randament 97%). MS (apci) m/z = 556,2 (M+H).

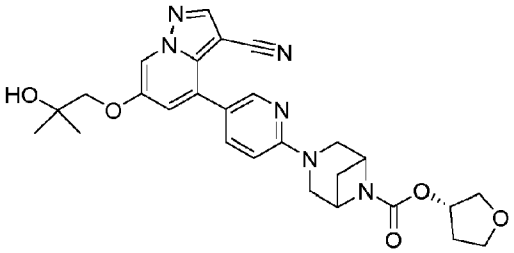
Exemplul 411



4-(6-(6-(2-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 410;** 102 mg, 0,184 mmol) în DCM (1,8 mL) a fost tratat secvenţial cu formaldehidă (82,7 µL, 1,10 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (195 mg, 0,918 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% $CHCl_3$/MeOH cu 0-1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu semi-pur. Materialul semi-pur a fost suspendat in DCM, triturat cu Hexani, apoi concentrat in vid pentru a da compusul din titlu pur (24,6 mg, randament 40%). MS (apci) m/z = 584,3 (M+H).

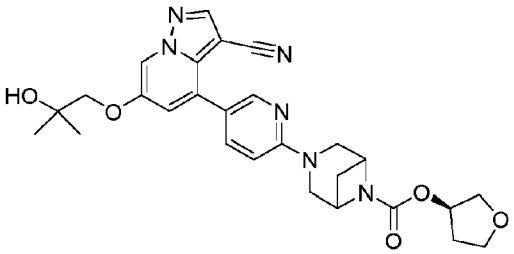
Exemplul 412



3-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de (S)-tetrahidrofuran-3-il

O soluţie de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P44;** 50 mg, 0,12 mmol) in DCM (618 µL) a fost tratată secvenţial cu cloroformiat de (S)-tetrahidrofuran-3-il (20 mg, 0,14 mmol) şi TEA (17 µL, 0,12 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-50% ACN/apă ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi partiţionate între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM:iPrOH 4:1 (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (64 mg, randament 99%). MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

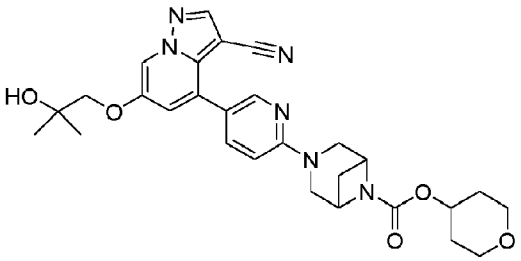
Exemplul 413



3-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de (R)-tetrahidrofuran-3-il

Compusul din titlu (64 mg, randament 99%) a fost preparat, prelucrat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **412,** inlocuind cloroformiatul de (S)-tetrahidrofuran-3-il cu cloroformiat de (R)-tetrahidrofuran-3-il. MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

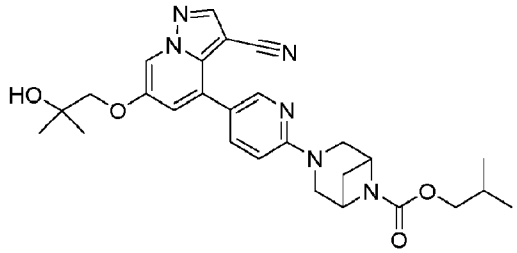
Exemplul 414



3-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de tetrahidro-2H-piran-4-il

Compusul din titlu (60 mg, randament 90%) a fost preparat, prelucrat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **412,** inlocuind cloroformiatul de (S)-tetrahidrofuran-3-il cu cloroformiat de tetrahidro-2H-piran-4-il. MS (apci) m/z = 533,3 (M+H).

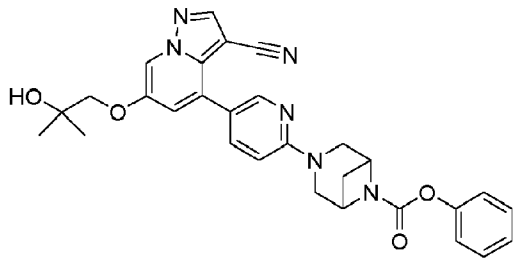
Exemplul 415



3-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de izobutil

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 20 mg, 0,0419 mmol) în DCM (400 µL) a fost tratată cu TEA (29,2 µL, 0,12 mmol) şi cloroformiat de izobutil (17,2 mg, 0,126 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM şi $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-25% MeOH/EtOAc ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (15,4 mg, randament 73%). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

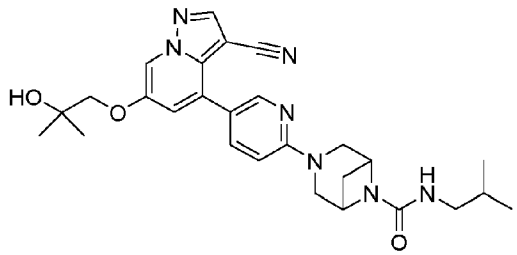
Exemplul 416



3-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de fenil

Compusul din titlu a fost preparat utilizând o procedură, prelucrare, şi purificare similară cu cea descrisă pentru Exemplul **415,** înlocuind cloroformiatul de izobutil (3 echivalenţi) cu cloroformiat de fenil (1 echivalent) şi înlocuind TEA (5 echivalenţi) cu DIEA (10 echivalenţi). Suplimentar, durata reacţiei a fost extinsă la 4 h. După o prelucrare similară şi cromatografie pe silice (0-25% MeOH/EtOAc ca gradient de eluent) compusul din titlu a fost izolat pur (20 mg, randament 30%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

Exemplul 417



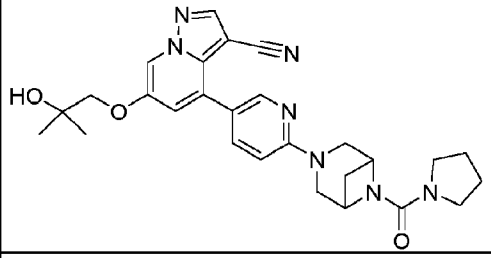
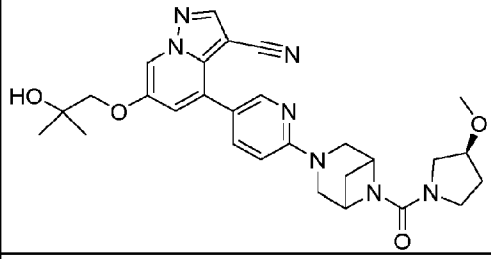
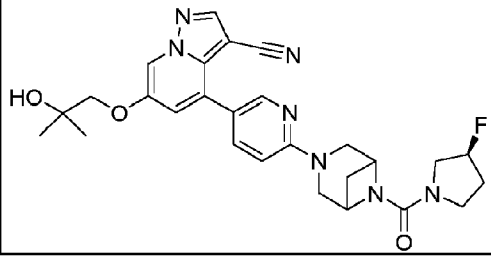
3-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-izobutil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamidă

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43**; 32,6 mg, 0,0806 mmol) în DMA (403 µL) a fost tratată cu DIEA (140 µL, 0,12 mmol) şi cloroformiat de 4-nitrofenil (19,5 mg, 0,0967 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, permiţând formarea de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de 4-nitrofenil. Amestecul de reacţie a fost tratat cu 2-metilpropan-1-amină (40 µL, 0,40 mmol), şi agitat timp de 21 h la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost stins cu apă (10 mL), şi extras cu

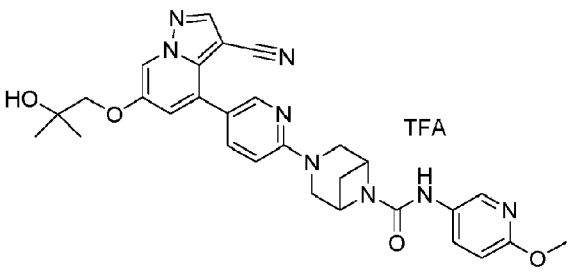
DCM (3 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 10 mL), şi saramură (10 mL). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi extrase cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM (3 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a furniza compusul din titlu pur (18,2 mg, randament 45%). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

Compuşii din Tabelul **DD** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea Exemplului **417,** inlocuind 2-metilpropan-1-amina in cuplarea ureei cu amina corespunzătoare şi DMF a fost utilizată în loc de DMA. Toate reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, şi ca atare timpii de reacţie au fost ajustaţi corespunzător. Reacţiile au fost stinse cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată, urmată de o prelucrare apoasă similară cu cea descrisă în **Exemplul 417.** Compuşii din titlu au fost izolaţi utilizând cromatografie pe silice (utilizând 0-25% MeOH/EtOAc ca gradient de eluent), care omite prelucrarea apoasă post cromatografie.

Tabelul DD

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
418		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirolidin-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	502,3 (M+H)
419		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((S)-3-metoxipirolidin-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	532,3 (M+H)
420		4-(6-(6-((S)-3-fluoropirolidin-1-carbonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	520,3 (M+H)

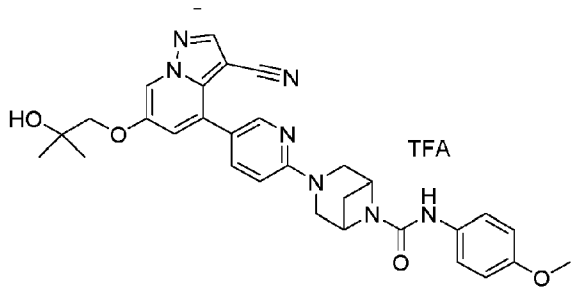
Exemplul 421



2,2,2-Trifluoroacetat de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamidă

O soluţie la 0 °C de trifosgen (18,6 mg, 0,0628 mmol) în DCM (250 µL) a fost tratată cu DIEA (72,4 µL, 0,419 mmol) şi 6-metoxipiridin-3-amină (9,75 mg, 0,0786 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la 0 °C. La soluţia rece (0 °C) s-a adăugat diclorhidrat de 4-(6-(3,6-Diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P43;** 25 mg, 0,0524 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, înainte de stingerea cu apă. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM (3x) intr-o coloană separatoare de faza Biotage. Extractele organice combinate au fost concentrate in vid, şi reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (13,4 mg, randament 46%). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

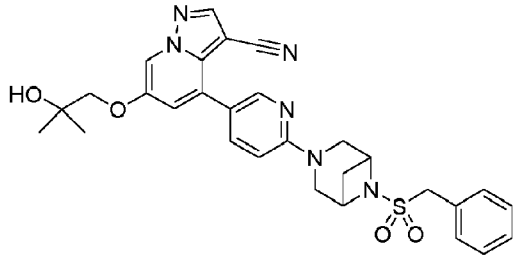
Exemplul 422



2,2,2-Trifluoroacetat de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(4-metoxifenil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamidă.

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 30 mg, 0,0628 mmol) în DMA (750 µL) a fost tratată cu TEA (43,8 µL, 0,314 mmol) şi 1-izocianato-4-metoxibenzen (14,1 g, 0,0943 mmol). După agitare timp de 2 ore la 50 °C, amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, diluat cu DCM, şi stins cu apă. Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM (3x), şi extractele organice au fost combinate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (27 mg, randament 78%). MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

Exemplul 423

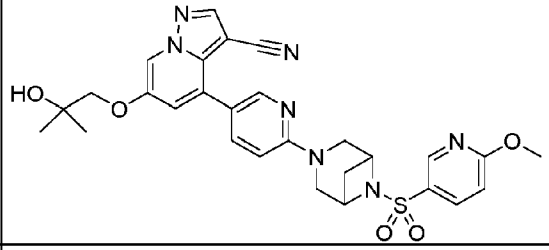
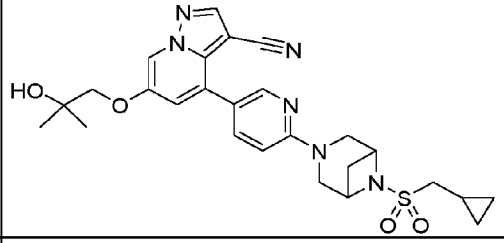
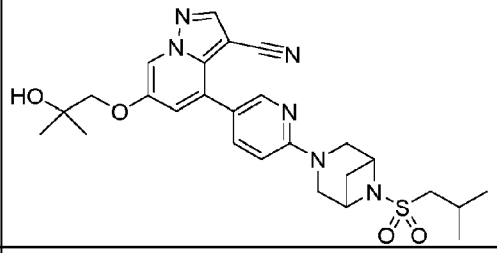
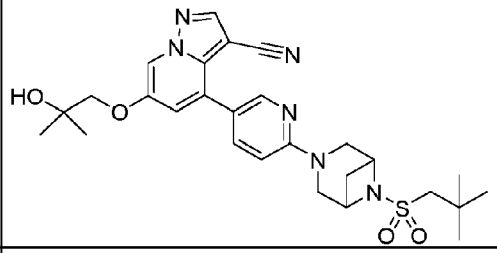
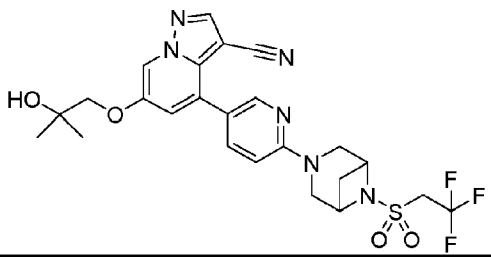


4-(6-(6-(Benzilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

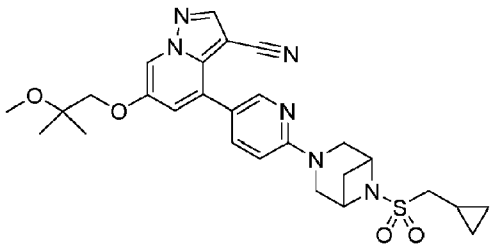
Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 26,0 mg, 0,0545 mmol) în DCM (1,0 mL) a fost tratat secvenţial cu TEA (29,6 µL, 0,218 mmol) şi clorură de fenil metansulfonil (11,4 mg, 0,0599 mmol). După agitarea amestecului de reacţie timp de 1 oră la temperatura ambiantă, s-au introdus secvenţial suplimentar TEA (29,6 µL, 0,218 mmol) şi clorură de fenil metansulfonil (11,4 mg, 0,0599 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă, şi apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi partiţionate între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM:iPrOH 4:1 (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (25,2 mg, randament 83%). MS (apci) m/z = 559,2 (M+H).

Compuşii din Tabelul **EE** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă pentru prepararea din Exemplul **423,** înlocuind clorura de fenil metansulfonil cu clorură de sulfonil adecvată, şi acolo unde s-a notat (*) înlocuind TEA cu DIEA. Toate reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS. Ca atare duratele reacţiilor, şi necesitatea de cantităţi suplimentare de reactivi au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat. Cromatografia a fost urmată de prelucrarea bazică descrisă în **Exemplul 423** în preparările în care un acid modificator (de exemplu TFA 0,1%) a fost utilizat în condiţiile de gradient de eluent.

Tabelul EE

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS (apci) m/z
424		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	576,2 (M+H)
425		4-(6-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	523,5 (M+H)
426		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(izobutilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	525,3 (M+H)
427		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(neopentilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	539,3 (M+H)
428		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	551,2 (M+H)

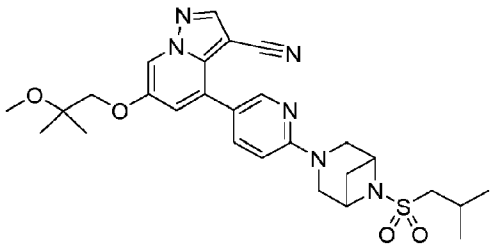
Exemplul 429



4-(6-(6-((Ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La temperatura ambiantă, s-a adăugat 4-(6-(6-((Ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 425;** 8,9 mg, 0,0170 mmol) la o suspensie sub agitare, de NaH 60 % in masă dispersie în ulei mineral (1,36 mg, 0,218 mmol) în DMF (500 µL). Amestecul rezultat a fost tratat cu iodometan (1,17 µL, 0,0187 mmol), şi agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$, apoi filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi partiţionate între DCM:iPrOH 4:1 şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM:iPrOH 4:1 (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (6,2 mg, randament 68%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

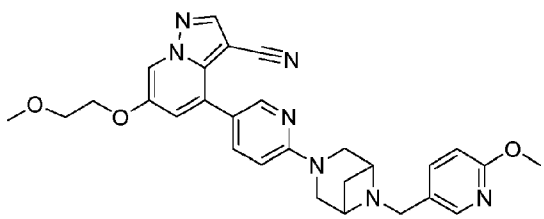
Exemplul 430



4-(6-(6-(Izobutilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (6,6 mg, randament 35%) a fost preparat, prelucrat şi purificat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 4**29,** inlocuind 4-(6-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul cu 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(izobutilsulfonil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 426**). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

Exemplul 431

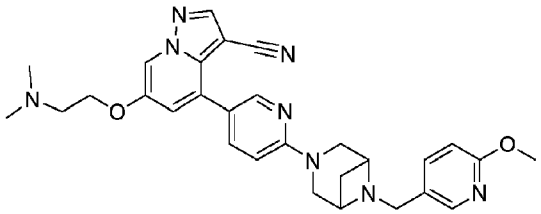


6-(2-Metoxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 30 mg, 0,066 mmol) $K_2CO_{3(s)}$ (11 mg, 0,079 mmol) şi 1-bromo-2-metoxietan (11 mg, 0,079 mmol) în DMF (400 µL) a fost agitat peste noapte la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, spălat cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice

au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost partiţionată între DCM şi $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost triturat cu DCM/Hexani pentru a da compusul din titlu pur (9,3 mg, randament 46%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

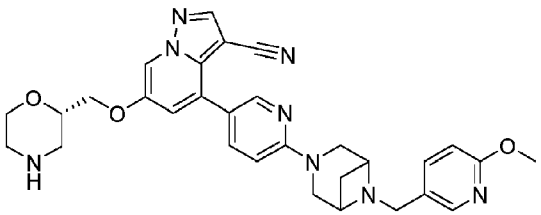
Exemplul 432



6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 26,9 mg, 0,0593 mmol) în DMA (119 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (77,3 mg, 0,237 mmol) şi (2-bromoetil)dimetilamină (8,9 mg, 0,083 mmol) apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost diluat cu 60:40 ACN/apă cu 2% TFA şi soluţia a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO3, şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (1,2 mg, randament 4%). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd,1H), 7,60 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,78 (t, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,63 (d, 1H).

Exemplul 433



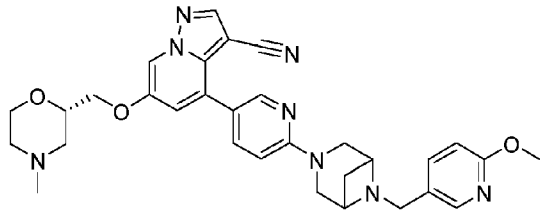
4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 15,5 mg, 0,0342 mmol) în DMA (684 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (12,2 mg, 0,0376 mmol) şi (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (14,4 mg, 0,0513 mmol), barbotand reactivii cu $Ar_{(g)}$ timp de 10 min, şi apoi din nou 1 min după adăugarea aminei. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc (10 mL), şi spălat cu apă (10 mL). Faza apoasă de la spălare a fost re-extrasă cu EtOAc (2 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (2 x 10 mL) şi saramură (10 mL), apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate în vid pentru a da compusul din titlu (22,3 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 653,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 22,3 mg,

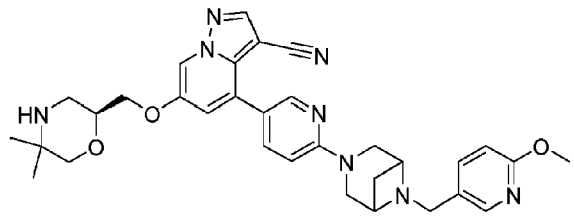
0,0342 mmol) in DCM (2,2 mL) a fost tratată cu TFA (2,63 mL), şi agitată timp de 20 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 60-40% ACN/apă cu 2% TFA ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând compusul dorit au fost combinate şi extrase cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (10 mL) şi DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (4,9 mg, randament 26%). MS (apci) m/z = 553,3 (M+H).

Exemplul 434



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 433;** 10 mg, 0,0181 mmol) in DCM (0,362mL) a fost tratată secvenţial cu formaldehidă (6,80 µL, 0,0905 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (38,4 mg, 0,181 mmol). După agitare timp de 24 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Reziduul brut a fost diluat cu 60-40% ACN/apă cu 2% TFA şi soluţia a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH şi trecută printr-o răşină P1-HCO_3 pentru a da compusul din titlu (4,1 mg, randament 40%). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H).

Exemplul 435



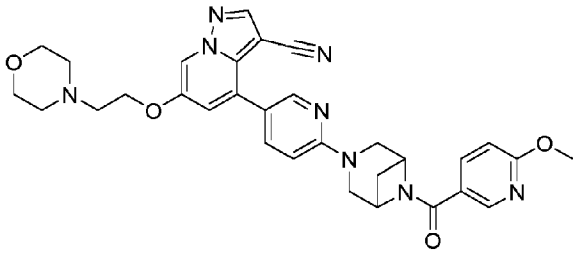
6-(((S)-5,5-Dimetilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71**; 42 mg, 0,093 mmol) în DMF (464 µL) a fost tratată secvenţial cu (S)-5,5-dimetil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (30 mg, 0,093 mmol) şi $Cs_2CO_{3(s)}$ (76 mg, 0,23 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 36 h la temperatura ambiantă, apoi la 60 °C până când reacţia a fost 60% terminată, prin LCMS. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc şi extras cu apă. Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-50% EtOAc in Hexani ca eluent) pentru a da compusul din titlu (6,5 mg, randament 10%). MS m/z 681,3 (M+H)

Etapa 2: Preparare de 6-(((S)-5,5-dimetilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 6,5 mg, 0,0095 mmol) in TFA:DCM 1:1 (2 mL) s-a agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost: Reziduul brut a fost diluat cu 60-40% ACN/apă cu 2% TFA şi soluţia a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă:ACN cu

0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH şi trecută printr-o răşină $P1HCO_3$ pentru a da compusul din titlu. (4,1 mg, randament 74%). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

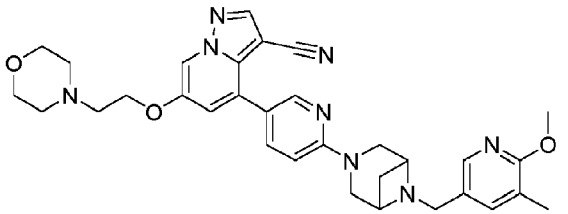
Exemplul 436



4-(6-(6-(6-Metoxinicotinoil)-3,6 -diazabiciclo [3,1,1]heptan-3 -il)piridin-3 -il)-6-(2 -morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P76;** 40 mg, 0,090 mmol) in DCM (2,5mL) a fost tratată secvenţial cu acid 6-metoxinicotinic (16,5 mg, 0,108 mmol), HATU (41,0 mg, 0,108 mmol) şi DIEA (62,6 µL, 0,359 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, s-a introdus suplimentar DIEA (220 µL, 1,26 mmol), şi masa de reacţie s-a agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM (40 mL) şi $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată (40 mL). Extractele apoase au fost re-extrase cu DCM (3 x 25 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (19 mg, randament 36%). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

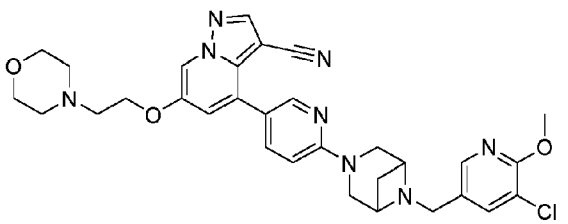
Exemplul 437



4-(6-(6-((6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P76;** 41 mg, 0,061 mmol) şi 6-metoxi-5-metilnicotinaldehidă (21 mg, 0,14 mmol) în DCM (2mL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (39 mg, 0,18 mmol). După agitare timp de 5 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între apă şi DCM, apoi extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-20% MeOH in DCM cu 0,2% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (22 mg, randament 62%). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

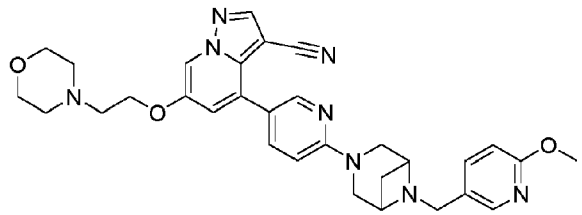
Exemplul 438



4-(6-(6-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P76;** 50 mg, 0,074 mmol) şi 5-cloro-6-metoxinicotinaldehidă (31 mg, 0,18 mmol) în DCM (3mL) a fost tratată cu $NaBH(AcO)_3$ (57 mg, 0,27 mmol). După agitarea amestecului de reacţie peste noapte la temperatura ambiantă, s-a introdus suplimentar $NaBH(AcO)_3$ (38 mg, 0,18 mmol), şi masa de reacţie s-a agitat timp de încă 5 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între apă şi DCM, apoi extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (0-20% MeOH in DCM cu 0,2% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (7 mg, randament 16%). MS (apci) m/z = 601,3 (M+H).

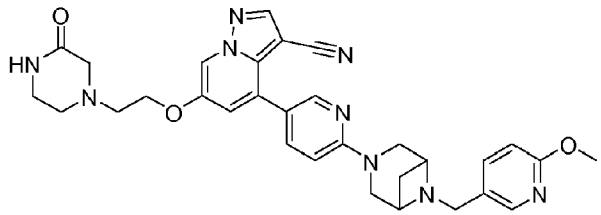
Exemplul 439



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 25,8 mg, 0,0569 mmol) în DMA (113,8 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (74,14 mg, 0,2276 mmol) şi 4-(2-cloroetil)morfolină (15,65 µL, 0,1138 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, şi extras secvenţial cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost diluat cu 60-40% ACN/apă cu 2% TFA şi soluţia a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH şi trecută printr-o răşină P1-HCO_3 pentru a da compusul din titlu. (8,8 mg, randament 27%). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (dd,1H), 7,71 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,89 (m, 5H), 3,79 (d, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (t, 4H), 1,69 (d, 1H).

Exemplul 440



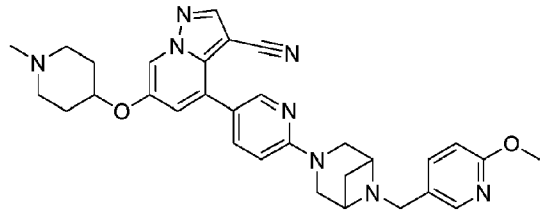
4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 2,2,2-trifluoroacetat de 6-(2-cloroetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71**; 75 mg, 0,165 mmol) in DMF (1654 µL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ anhidru (112 mg, 0,827) şi 1-cloro-2-iodoetan (45,4 µL, 0,496 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc şi extras cu apă, apoi extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă:ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu. (60 mg, randament 66%). MS (apci) m/z =516,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de

2,2,2-trifluoroacetat de 6-(2-cloroetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 1; 6,5 mg, 0,0095 mmol) în DMA (635 µL) a fost tratată cu 2-oxopiperazină (9,53 mg, 0,0952 mmol), şi agitată peste noapte la 80 °C. S-a introdus suplimentar 2-oxopiperazină (3,18 mg), şi amestecul a fost agitat peste noapte la 80 °C. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost supusă la purificare prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (1,17 mg, randament 6%). MS (apci) m/z = 580,4 (M+H).

Exemplul 441



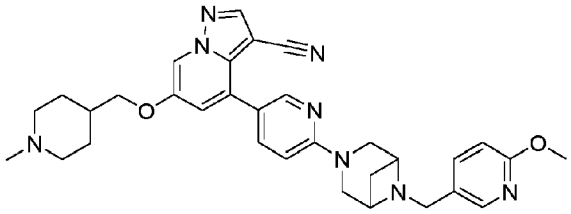
4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 50 mg, 0,11 mmol) în DMA (1103 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (108 mg, 0,33 mmol) şi 4-bromopiperidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (35 mg, 0,13 mmol) apoi agitată timp de 48 h la 60 °C. S-a introdus suplimentar 4-bromopiperidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (29 mg), şi masa de reacţie s-a agitat timp de 3 zile la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM (10 mL) şi apă (10 mL), şi apoi extras cu DCM (5 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (21 mg, randament 27%). MS (apci) m/z = 637,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 21 mg, 0,033 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL), şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (20 mg, randament cantitativ) cu puritate acceptabilă pentru etapa următoare. MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 2; 20 mg, 0,033 mmol) în DCM (523 µL) a fost tratat secvenţial cu formaldehidă (9,83 µL, 0,131 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (55,4 mg, 0,262 mmol). După agitare timp de 4 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu MeOH, apoi filtrat. Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani şi apoi 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (2,5 mg, randament 17%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Exemplul 442



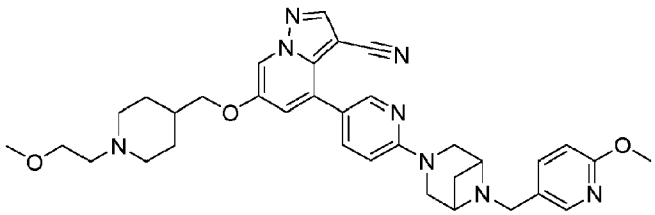
4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 2,2,2-trifluoroacetat de 4-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 50 mg, 0,11 mmol) în DMA (1103 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (108 mg, 0,33 mmol) şi 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (46 mg, 0,17 mmol), apoi agitată peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în Apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (49 mg, randament 58%). MS (apci) m/z = 651,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 2,2,2-trifluoroacetat de 4-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 49 mg, 0,064 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL), şi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost tratat suplimentar cu TFA (1 mL), şi lăsat să se agite până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în Apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (30 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((l-metilpiperidin-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 2; 15 mg, 0,0226 mmol) în DCM (500 µL) a fost tratată secvenţial cu formaldehidă (16,8 µL, 0,226 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (23,9 mg, 0,113 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, s-a introdus suplimentar $NaBH(AcO)_3$ (23,9 mg, 0,113 mmol), şi amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (1 mg, randament 8%). MS (apci) m/z = 565,4 (M+H).

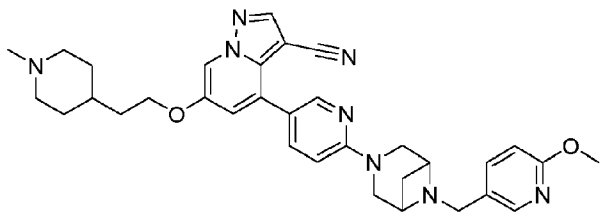
Exemplul 443



6-((1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 442,** Etapa 2; 15 mg, 0,023 mmol) în DMA (112,8 µL) a fost tratată secvenţial cu carbonat de potasiu (16 mg, 0,11 mmol) şi 1-bromo-2-metoxietan (4,6 µL, 0,045 mmol). După agitare peste noapte la 60 °C, amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, şi apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în Apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH şi trecută printr-o

răşină P1-HCO_3, şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (6 mg, randament 43%). MS (apci) m/z = 609,3 (M+H).

Exemplul 444



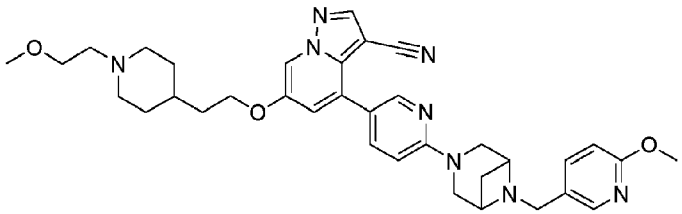
4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 47,5 mg, 0,105 mmol) în DMA (1047 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (102 mg, 0,314 mmol) şi 4-(2-bromoetil)piperidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (61,2 mg, 0,209 mmol) apoi agitată peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (2 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost clătite cu apă (10 mL) şi Et_2O (5 mL) apoi uscate in vid pentru a da compusul din titlu pur (51,5 mg, randament 74%). MS (apci) m/z = 665,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3,1,1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 51,5 mg, 0,0775 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu TFA (1,5 mL), şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (61,4 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 2; 30,7 mg, 0,0387 mmol) în DCM (1000 µL) a fost tratată secvenţial cu formaldehidă (5,82 µL, 0,0775 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (24,6 mg, 0,116 mmol). După agitare timp de 30 min la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând 0-100% DCM in Hexani apoi 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (1,61 mg, randament 7%). MS (apci) m/z = 579,3 (M+H).

Exemplul 445

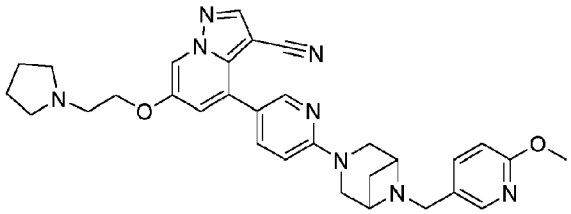


6-(2-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 444,** Etapa 2; 31 mg, 0,039 mmol) în DMA (196 µL) a fost tratat secvenţial cu carbonat de potasiu (27 mg, 0,20 mmol) şi 1-bromo-2-metoxietan (7,4 µL, 0,078 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 60 °C până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de

eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o rășină P1-HCO_3 și concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (17,1 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 623,4 (M+H).

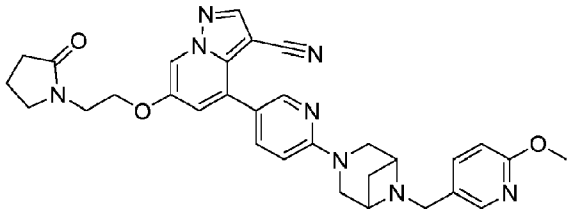
Exemplul 446



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 28 mg, 0,062 mmol) în DMF (309 µL) a fost tratată secvențial cu $K_2CO_{3(s)}$ (26 mg, 0,19 mmol) și 1-(2-cloroetil)pirolidină (9,9 mg, 0,074 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost concentrat in vid. Reziduul brut a fost dizolvat în 1 mL de 60:40 ACN/apă cu 2% TFA și purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% ACN in H_2O cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o rășină P1-HCO_3, și concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (22 mg, randament 65%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

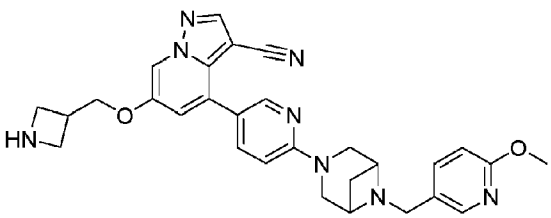
Exemplul 447



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluție de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P77;** 42 mg, 0,063 mmol) în DCM (500 µL) a fost tratată cu 6-metoxi-3-piridinăcarboxaldehidă (42,9 mg, 0,313 mmol) și $NaBH(AcO)_3$ (133 mg, 0,625 mmol). După agitarea amestecului de reacție 3 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o rășină P1-HCO_3 și concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (6,80 mg, randament 19%). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Exemplul 448



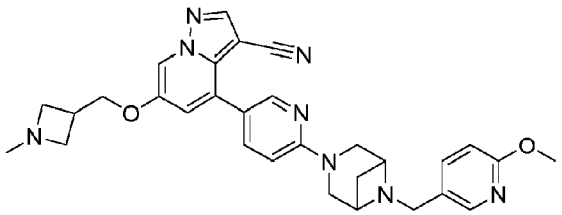
6-(Azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-

carboxilat de *terț*-butil. O soluție de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 75,8 mg, 0,167 mmol) în DMA (334 µL) a fost tratată secvențial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (218 mg, 0,669 mmol) și ester *terț*-butilic 3-bromometil-azetidin-1-carboxilic al acidului (62,7 mg, 0,251 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost concentrat in vid apoi purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent -) pentru a da compusul din titlu pur (52,4 mg, randament 50%). MS m/z = 623,4 (M+H)

Etapa 2: Preparare de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluție de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (Etapa 1; 52,4 mg, 0,0841 mmol) in DCM (**1** mL) a fost tratată cu TFA (1 mL), și agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid, și reziduul a fost dizolvat în 1 mL de 60:40 ACN/apă cu 2% TFA și purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in H_2O cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o rășină P1-HCO_3 și concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (43,2 mg, randament 98%). MS (apci) m/z = 523,2 (M+H).

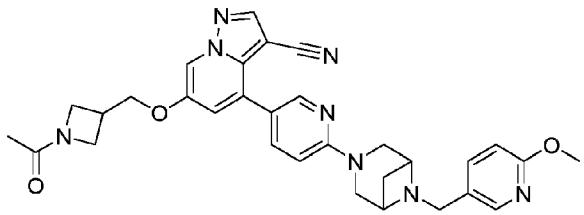
Exemplul 449



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

O soluție de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 448,** Etapa 2; 20 mg, 0,038 mmol) în DCM (0,38 mL) a fost tratată secvențial cu formaldehidă (14,4 µL, 0,191 mmol) și $NaBH(AcO)_3$ (81,1 mg, 0,383 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in H_2O cu 0,1% TFA ca gradient de eluent)) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o rășină P1-HCO_3, apoi uscată pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrată, și concentrată în vid pentru a furniza compusul din titlu pur (4,1 mg, randament 20%). MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

Exemplul 450



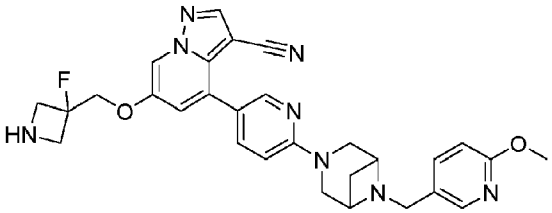
6-((1-Acetilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil. O soluție de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 50 mg, 0,11 mmol) în DMF (551 µL) a fost tratată secvențial cu $K_2CO_{3(s)}$ (46 mg, 0,33 mmol) și ester *terț*-butilic al acidului 3-bromometil-azetidin-1-carboxilic (33 mg, 0,13 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost

concentrat in vid. Reziduul a fost dizolvat în 1 mL de 60:40 ACN/apă cu 2% TFA şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in H_2O cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o răşină P1-HCO_3 şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (41 mg, randament 59%). MS (apci) m/z = 623,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 6-((1-acetilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. 3-(((3-Ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (41 mg, 0,066 mmol) a fost dizolvat in TFA:DCM 1:1 (2 mL) şi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Soluţia a fost concentrată in vid. Reziduul a fost dizolvat în DCM (0,3 mL) şi tratat cu TEA (18,57 µL, 0,1332 mmol) urmat de anhidridă acetică (9,38 µL, 0,1 mmol). Masa de reacţie s-a agitat 48 h la temperatura ambiantă până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Soluţia de reacţie a fost diluată cu DCM (20 mL) şi spălată cu saramură (3 x 10 mL) şi uscată pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrată, şi concentrată în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (13,4 mg, randament 36%). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Exemplul 451

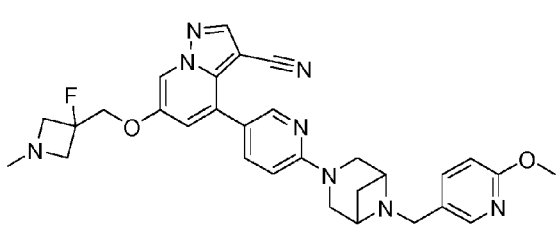


6-((3-Fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P71;** 51,5 mg, 0,114 mmol) în DMF (0,5 mL)) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (148 mg, 0,454 mmol) şi 3-(bromometil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (45,7 mg, 0,170 mmol) apoi agitată la 60 °C până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct apoi purificat prin cromatografie pe silice (10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (81 mg, randament cantitativ). MS m/z = 641,3 (M+H)

Etapa 2: Preparare de 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 81 mg, 0,13 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (2mL), şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o răşină P1-HCO_3 şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (15 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 541,3 (M+H).

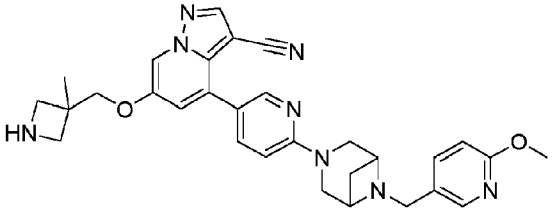
Exemplul 452



6-((3-Fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 451,** Etapa 2; 13 mg, 0,0240 mmol) în DMA (0,2mL) a fost tratată secvenţial cu formaldehidă (9,03 µL, 0,120 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (51 mg, 0,240 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la 60 °C până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul de reacţie a fost concentrat in vid, şi reziduul brut a fost dizolvat în 1 mL de 60:40 ACN/apă cu 2% TFA şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in H_2O cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, apoi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (6,4 mg, randament 48%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

Exemplul 453

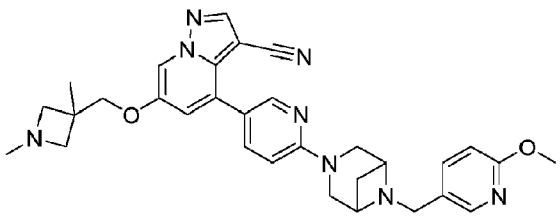


4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

Etapa 1: Preparare de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P71;** 50 mg, 0,110 mmol) în DMA (0,3 mL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (144 mg, 0,441 mmol) şi 3-(bromometil)-3-metilazetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (30,8 µL, 0,110 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost dizolvat in 1 mL de 60:40 ACN/apă cu 2% TFA şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in H_2O cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, apoi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (38,9 mg, randament 55%). MS m/z = 637,3 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 38,9 mg, 0,0611 mmol) în DCM:TFA 1:1 (mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Reziduul brut a fost dizolvat in 1 mL de 60:40 ACN/apă cu 2% TFA şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in H_2O cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi apoi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (9 mg, randament 41%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

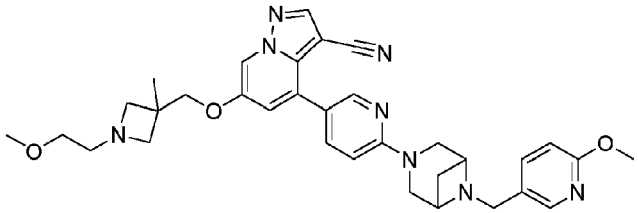
Exemplul 454



6-((1,3-Dimetilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 453,** Etapa 2; 16 mg, 0,0298 mmol) în DMA 0,1mL a fost tratată secvenţial cu formaldehidă (11,2 µL, 0,149 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (63,2 mg, 0,298 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 60 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, şi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN:apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o răşină P1-HCO_3, uscată pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrată şi concentrată in vid pentru a da compusul din titlu pur (5,6 mg, randament 34%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

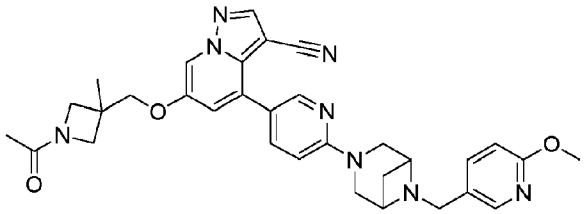
Exemplul 455



6-((1-(2-Metoxietil)-3-metilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

Un amestec de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 453,** Etapa 2; 17,3 mg, 0,03224 mmol) în DMA 0,15mL a fost tratat secvenţial cu carbonat de potasiu (22,28 mg, 0,1612 mmol) şi 1-bromo-2-metoxietan (6,06 µL, 0,0645 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 70 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, şi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN:apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH, trecută printr-o răşină P1-HCO_3 şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (10,26 mg, randament 54%). MS (apci) m/z = 595,3 (M+H).

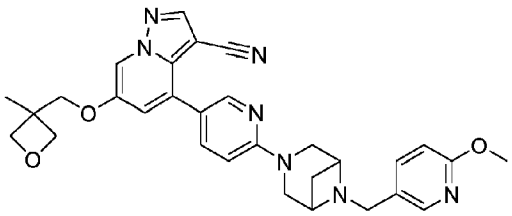
Exemplul 456



6-((1-Acetil-3-metilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 453,** Etapa 2; 31,7 mg, 0,0591 mmol) în DCM a fost tratată secvenţial cu TEA (16,47 µL, 0,1181 mmol) şi anhidridă acetică (6,32 µL, 0,0886 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura ambiantă până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM (40 mL), spălat cu saramură (3 x 20 mL) apoi uscat pe $MgSO_{4(s)}$ anhidru, filtrat şi concentrat în vid. Reziduul brut a fost dizolvat in DCM (2mL) apoi purificat utilizand cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) penru a da compusul din titlu (19 mg, randament 56%). MS (apci) m/z = 579,3 (M+H).

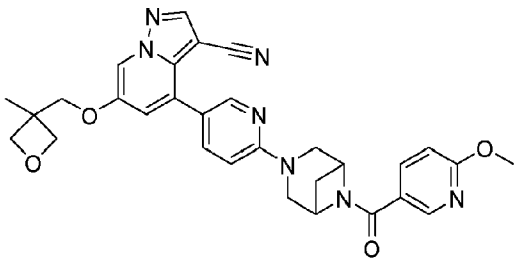
Exemplul 457



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (6,2 mg, randament 20%) a fost preparat, prelucrat şi purificat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **432,** inlocuind (2-bromoetil)dimetilamina cu 3-(bromometil)-3-metiloxetan. MS (apci) m/z = 538,3 (M+H).

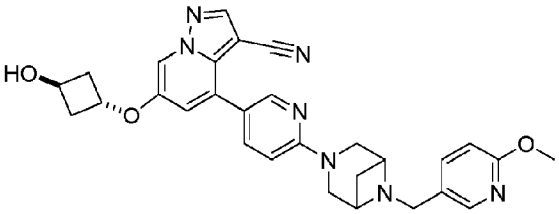
Exemplul 458



4-(6-(6-(6-Metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P72;** 36 mg, 0,077 mmol) in DCM (0,2 mL) a fost tratată secvenţial cu HATU (35,13 mg, 0,09240 mmol), 3-(Bromometil)-3-metiloxetan (10,60 µL, 0,0924 mmol) şi DIEA (53,29 µL, 0,3080 mmol). După agitarea amestecului de reacţie timp de 3 zile la temperatura ambiantă s-a adăugat $K_2CO_{3(s)}$ (4 eq). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-20% DCM/MeOH ca gradient de eluent), apoi triturat cu MTBE pentru a da compusul din titlu (1,13 mg, randament 3%). MS (apci) m/z = 552,2 (M+H).

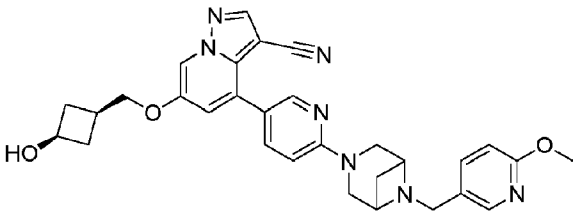
Exemplul 459



6-((1r,3r)-3-Hidroxiciclobutoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P78;** 55 mg, 0,14 mmol) in DCM (1,0 mL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (22 mg, 0,16 mmol) şi acid acetic glacial (1,6 µL, 0,027 mmol), apoi agitată timp de 10 min la temperatura ambiantă înainte de tratare cu $NaBH(AcO)_3$ (43 mg, 0,2 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, într-un vas etanşat. Amestecul rezultat a fost concentrat, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca ester cu TFA. Esterul TFA a fost diluat cu MeOH (1 mL) şi tratat cu $K_2CO_{3(s)}$ (0,19 g, 1,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă, apoi concentrat in vid. Reziduul a fost diluat cu DCM (20 mL), şi suspensia rezultată a fost filtrată. Filtratul a fost concentrat în vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizând 25% acetonă în DCM cu 0,05% NH_4OH ca eluent) pentru a da compusul din titlu (11 mg, randament 15%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

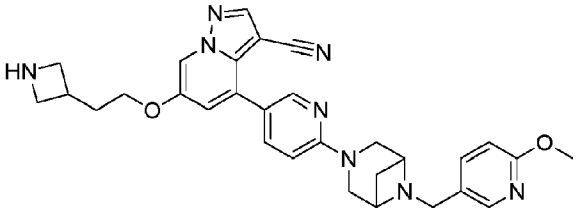
Exemplul 460



6-(((1s,3s)-3-Hidroxiciclobutil)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P71;** 25 mg, 0,0551 mmol) în DMA (551 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (53,9 mg, 0,165 mmol) şi cis (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, (10,9 mg, 0,0662 mmol) apoi agitată peste noapte la 100 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (1 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu pur (6,2 mg, randament 21%). MS (apci) m/z = 538,3 (M+H).

Exemplul 461

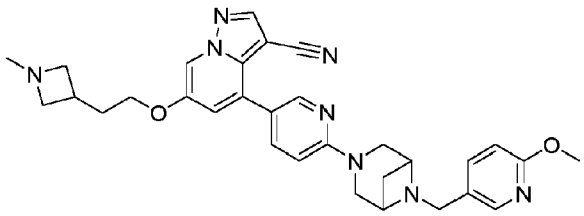


6-(2-(Azetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril)

Etapa 1: Preparare de 3-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P71;** 50 mg, 0,110 mmol) în DMA (0,55mL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (61 mg, 0,44 mmol) şi 3-(2-iodoetil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (41 mg, 0,13 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. Suplimentar s-a adăugat 3-(2-iodoetil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (41 mg, 0,13 mmol), şi masa de reacţie s-a agitat la 60 °C până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, şi spălat cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (70 mg, randament cantitativ). MS m/z = 637,4 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4 6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de 3-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)azetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 40,1 mg, 0,0630 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (2mL), şi agitată la temperatura ambiantă până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost purificată prin cromatografie pe silice (utilizand 5-95% DCM/MeOH cu 1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (mg, 9 mg, randament 36,2%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

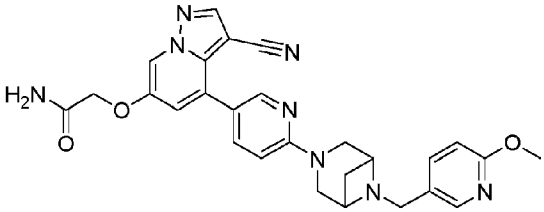
Exemplul 462



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4 6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 461,** Etapa 2; 34 mg, 0,0523 mmol) în DMA (0,26mL) a fost tratată secvenţial cu formaldehidă (7,26 µL, 0,261 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (111 mg, 0,523 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 60 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN:apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu pur (5 mg, randament 17%). MS (apci) m/z = 551,4 (M+H).

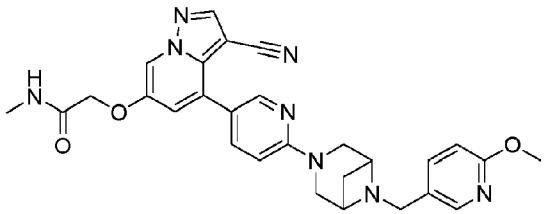
Exemplul 463



2-((3-Ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)acetamidă

Compusul din titlu a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **460,** cu excepţia faptului că reacţia a fost efectuată la 60 °C, ACN a înlocuit DMA ca solvent al reacţiei, au fost utilizaţi 4 echivalenţi de $Cs_2CO_{3(s)}$, 2-bromoacetamida (1,5 echivalenţi) s-a inlocuit cu cis (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, ca halogenură de alchilul şi etapa de purificare a fost omisă. După terminare, amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu pur (28 mg, randament 96%). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

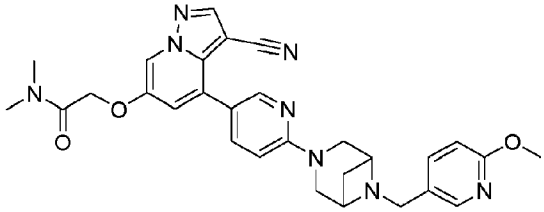
Exemplul 464



2-((3-Ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N-metilacetamidă

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar** P71; 25 mg, 0,055 mmol) în DMA (551 µL) a fost tratat secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (72 mg, 0,22 mmol), KI (9,2 mg, 0,055 mmol) şi 2-cloro-N-metilacetamidă (8,9 mg, 0,083 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN:apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (8,5 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

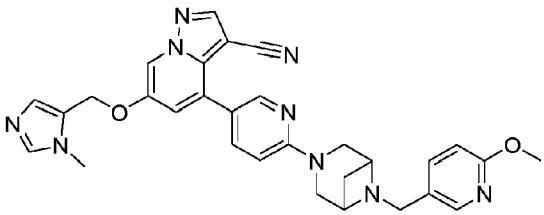
Exemplul 465



2-((3-Ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamidă

Compusul din titlu (5,74 mg, randament 16%) a fost preparat, prelucrat şi purificat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **432,** inlocuind (2-bromoetil)dimetilamina cu cloroacetildimetilamină. MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

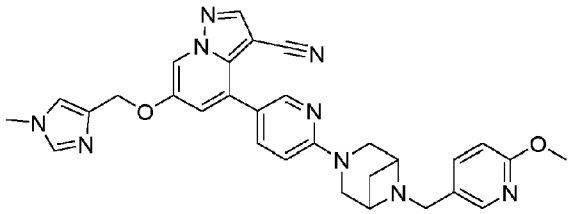
Exemplul 466



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (11 mg, randament 30%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **470,** cu excepţia faptului că au fost utilizaţi 4 echivalenţi de $Cs_2CO_{3(s)}$, şi 5-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (1,5 echivalenţi) a înlocuit clorhidratul de N-(2-cloroetil)-imidazol ca halogenură de alchil. MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

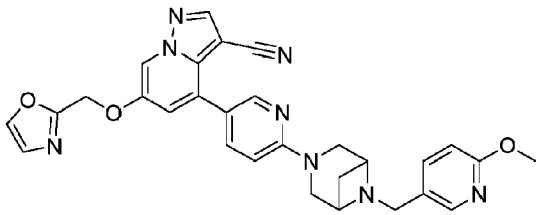
Exemplul 467



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P71;** 25 mg, 0,055 mmol) în DMA (551 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (54 mg, 0,17 mmol), şi 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (11 mg, 0,083 mmol) apoi agitată peste noapte la 100 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM şi apă. Extractele organice rezultate au fost purificate prin cromatografie pe silice (utilizând coloană 0-10% MeOH cu 1% NH_4OH ca gradient eluent) apoi printr-o a doua cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani apoi 0-10% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (4 mg, randament 13%). MS (apci) m/z = 548,2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,77 (dd,1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82, (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,66 (d, 1H).

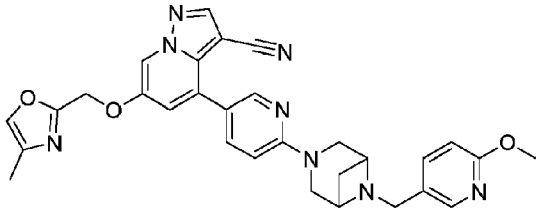
Exemplul 468



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (11 mg, randament 30%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **460,** cu excepţia faptului că reacţia a fost efectuată la temperatura ambiantă, DMF a înlocuit DMA ca solvent de reacţie, 4 echivalenţi de $Cs_2CO_{3(s)}$ s-au utilizat, 2-clorometil-oxazol (2,9 echivalenţi) au înlocuit cis (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, ca halogenură de alchil, şi gradientul de eluent utilizat în purificare a fost 0-50% apă/ACN cu 0,1% TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur.. MS (apci) m/z = 535,2 (M+H)

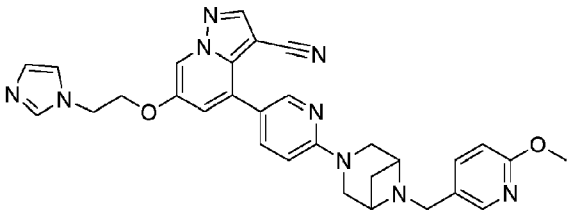
Exemplul 469



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (11 mg, randament 30%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **460,** cu excepţia faptului că reacţia a fost efectuată la temperatura ambiantă, DMF a înlocuit DMA ca solvent de reacţie, s-au utilizat 4 echivalenţi de $Cs_2CO_{3(s)}$, 2-(clorometil)-4-metiloxazolul a inlocuit cis (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-olul, ca halogenură de alchil, şi gradientul de eluent utilizat în purificare a fost 0-50% apă/ACN cu 0,1% TFA. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur. MS (apci) m/z = 549,3 (M+H)

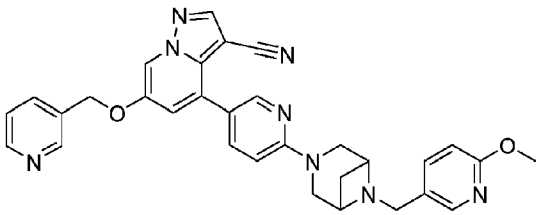
Exemplul 470



6-(2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P71;** 30 mg, 0,066 mmol) în DMA (132 µL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (9,1 mg, 0,066 mmol) şi clorhidrat de N-(2-cloroetil)-imidazol (13 mg, 0,079 mmol), apoi agitată peste noapte la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă (3x) şi saramură (1x). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 60:40 MeCN/apă cu 2% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (19 mg, randament 52%). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

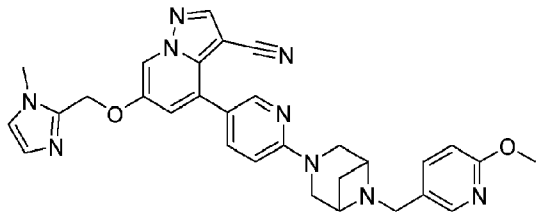
Exemplul 471



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (2,8 mg, randament 9%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 4**46**, cu excepţia faptului că DMA a fost utilizată în loc de DMF, s-au utilizat 4 echivalenţi de $Cs_2CO_{3(s)}$, şi iodhidratul de 3-(iodometil)piridină (1,5 echivalenţi) a înlocuit 1-(2-cloroetil)pirolidina ca halogenură de alchil. MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

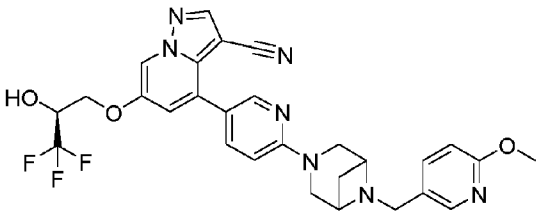
Exemplul 472



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (2,8 mg, randament 9%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul 4**46,** cu excepţia faptului că DMA a fost utilizată în loc de DMF, s-au utilizat 4 echivalenţi de $Cs_2CO_{3(s)}$, şi 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol a inlocuit 1-(2-cloroetil)pirolidina ca halogenură de alchil. MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

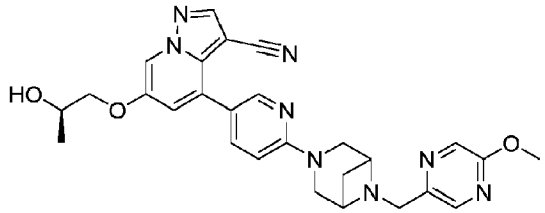
Exemplul 473



4-(6-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P71;** 25 mg, 0,055 mmol) în DMA (551,3 µL) a fost tratată secvenţial cu $Cs_2CO_{3(s)}$ (53,88 mg, 0,1654 mmol) şi (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropan (7,160 µL, 0,08269 mmol) apoi agitată peste noapte la 80 °C. S-a introdus suplimentar (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropan (2,38 µL), şi masa de reacţie s-a agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând 0-100% EtOAc in Hexani apoi 0-10% MeOH în EtOAc ca gradient de eluent) apoi din nou prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în MeOH (5 mL), trecută printr-o răşină P1-HCO_3, şi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu pur (1 mg, randament 3%). MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

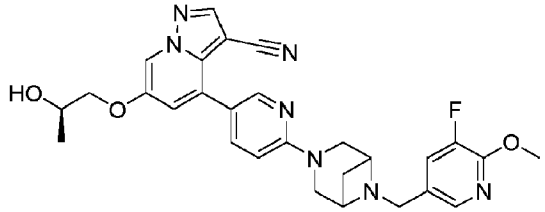
Exemplul 474



6-((R)-2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P80;** 25 mg, 0,0404 mmol) în DCE (202 µL) a fost tratată secvenţial cu 5-metoxipirazin-2-carbaldehidă (11 mg, 0,081 mmol), apoi cu $NaBH(AcO)_3$ (26 mg, 0,12 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (10 mg, randament 48%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

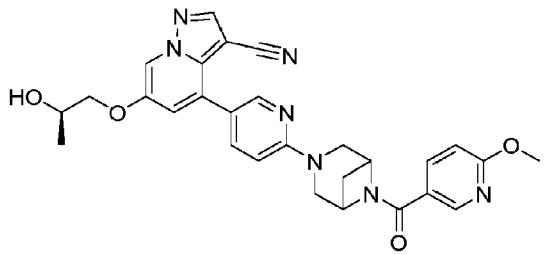
Exemplul 475



4-(6-(6-((5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (1,36 mg, randament 6%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **474,** urmând LCMS pentru finalizarea reacţiei şi inlocuind 5-metoxipirazin-2-carbaldehidei cu 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehidă. MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

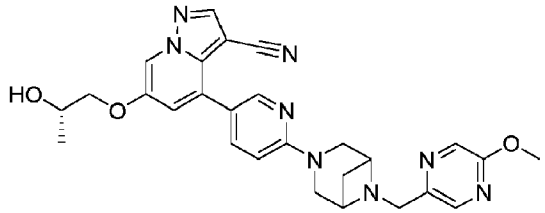
Exemplul 476



6-((R)-2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P81;** 75 mg, 0,19 mmol) in DCM (3842 µL) a fost tratată secvenţial cu acid 2-metoxi-5-piridincarboxilic (35,30 mg, 0,2305 mmol), HATU (87,65 mg, 0,2305 mmol), şi DIEA (133,8 µL, 0,7684 mmol) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient de 50-100% EtOAc in Hexani apoi 0-20% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (47,92 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

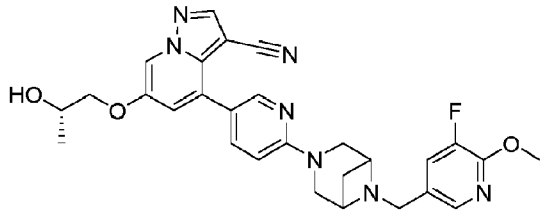
Exemplul 477



6-((S)-2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (7,91 mg, randament 38%) a fost preparat şi purificat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **474,** urmând LCMS pentru finalizarea reacţiei şi inlocuind bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul cu bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P83).** MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

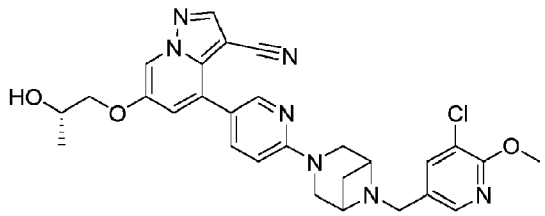
Exemplul 478



4-(6-(6-((5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (5,37 mg, randament 25%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **474,** urmând LCMS pentru finalizarea reacţiei, inlocuind 5-metoxipirazin-2-carbaldehida cu 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehidă şi înlocuind bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril cu bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P 83).** MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

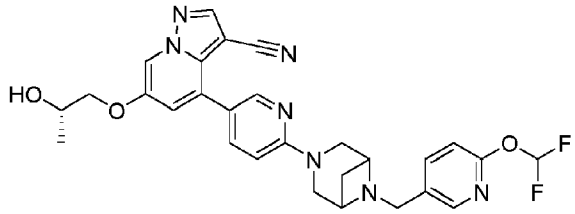
Exemplul 479



4-(6-(6-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (4,66 mg, randament 26%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **474,** urmând LCMS pentru finalizarea reacţiei, inlocuind 5-metoxipirazin-2-carbaldehida cu 5-cloro-6-metoxinicotinaldehidă şi înlocuind bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul cu bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P83).** MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

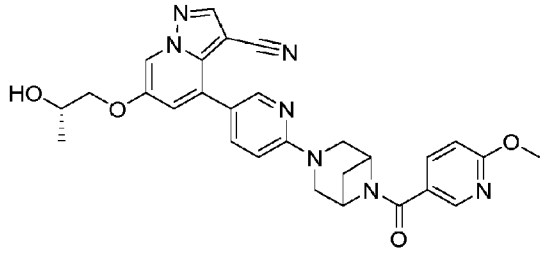
Exemplul 480



4-(6-(6-((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (9,19 mg, randament 52%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **474,** urmând LCMS pentru finalizarea reacţiei, inlocuind 5-metoxipirazin-2-carbaldehida cu 6-(difluorometoxi)nicotinaldehidă şi înlocuind bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilul cu bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P83).** MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

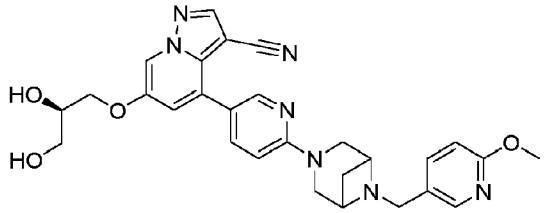
Exemplul 481



6-((S)-2-Hidroxipropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar** P83; 20 mg, 0,032 mmol) în DCM (646,4 µL) a fost tratată secvenţial cu acid 2-metoxi-5-piridincarboxilic (5,942 mg, 0,03880 mmol), HATU (14,75 mg, 0,03880 mmol), şi DIEA (22,53 µL, 0,1293 mmol) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand un gradient de 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (13,85 mg, randament 81%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

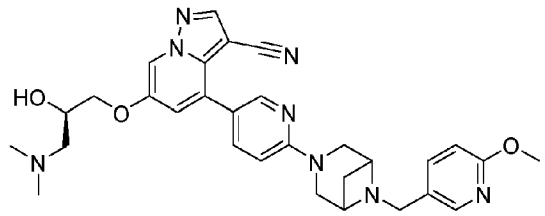
Exemplul 482



6-((R)-2,3-Dihidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (5,74 mg, randament 16%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **460,** inlocuind cis (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-olul, cu (R)-4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan (1,2 echivalenţi). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

Exemplul 483



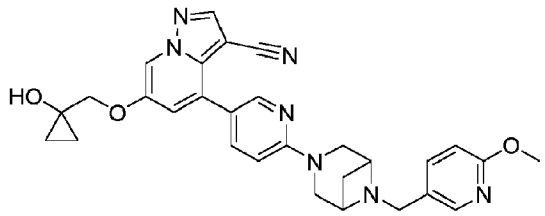
6-((R)-3-(Dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de ((2R)-3-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-hidroxipropil)carbamat de *terț*-butil. O soluţie de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P71;** 50 mg, 0,110 mmol) în DMA (221 µL) a fost tratată secvenţial cu $K_2CO_{3(s)}$ (60,9 mg, 0,441 mmol) şi (R)-1-(t-butoxicarbonil)-2,3-oxiranilamină (22,9 µL, 0,132 mmol), apoi agitată timp de 16 h la 60 °C. S-a introdus suplimentar, (R)-1-(t-butoxicarbonil)-2,3-oxiranilamină (9,54 µL), şi masa de reacţie s-a agitat timp de 16 h din nou la 60 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă (3x) şi apoi cu saramură (1x). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (19,5 mg, randament 28%). MS m/z = 627,3 (M+H)

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 6-((R)-3-amino-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de ((2R)-3-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-hidroxipropil)carbamat de *terț*-butil (Etapa 1; 16,2 mg, 0,0258 mmol) în DCM (1mLmL) a fost tratată cu TFA (1mL) şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid pentru a da compusul din titlu presupunand randament cantitativ. MS m/z = 527,3 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-((R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat de 6-((R)-3-amino-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (19,5 mg, 0,0258 mmol) în DCM (258 µL) a fost tratat secvenţial cu formaldehidă (19,2 µL, 0,258 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (27,4 mg, 0,129 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă (3x) şi apoi cu saramură (1x). Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (6,2 mg, randament 43%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

Exemplul 484

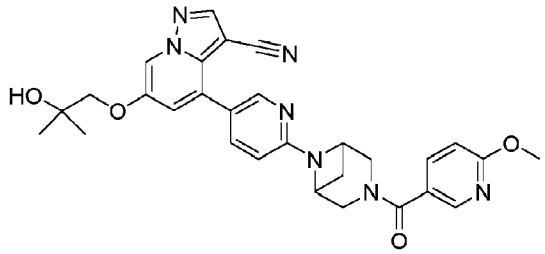


6-((1-Hidroxiciclopropil)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P84;** 50,7 mg, 0,107 mmol) şi 6-metoxinicotinaldehidă (137,1 mg, 1,943 mmol) în DCM (1,0 mL) a fost tratată secvenţial cu $NaBH(AcO)_3$ (514,8 mg, 2,429 mmol) şi 3 picături de acid acetic glacial. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la temperatura ambiantă înainte de introducerea secvenţială de 6-metoxinicotinaldehidă suplimentară (29,3 mg, 0,213 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (45,2 mg, 0,213 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 20 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie

a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost diluată cu DCM:iPrOH 4:1, şi extrasă cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid. Reziduul a fost re-purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 1-30% DCM-MeOH cu 2% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (13,2 mg, randament 24%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Exemplul 485



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilat de *terţ*-butil. Sub atmosferă inertă ($N_{2(g)}$), o suspensie agitată mecanic de ester *terţ*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic (49,3 g, 249 mmol) în DMSO (200 mL) a fost tratată cu 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P42;** 58 g, 178 mmol), şi DIEA (93,1 mL, 533 mmol) şi agitată 42 h la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat în gheaţă-apă (2 L). Amestecul apos a fost agitat timp de 15 min înainte de a se adăuga Heptan (1 L). Amestecul bifazic a fost agitat energic timp de 2 ore. Suspensia bifazică rezultată a fost filtrată în vid şi solidele au fost clătite secvenţial cu apă (3 x 200 mL) şi heptan (3 x 200 mL) pentru a da un amestec de produşi conţinând 5-20% din compusul din titlu, 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilatul de *terţ*-butil, împreună cu regioizomerul lui, 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P43, etapa 1)** (92 g, randament cantitativ). Amestecul regioizomeric a fost transferat la Etapa 2 fără separare (notă: esterul *terţ*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilic se poate izomeriza parţial la regioizomerul lui, esterul *terţ*-butilic al acidului 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilic, sub aceste condiţii de reacţie.) MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

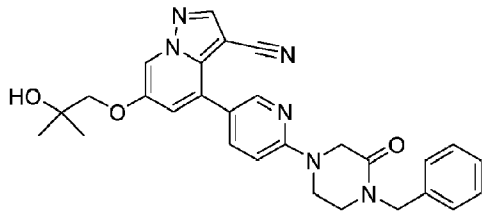
Etapa 2: Preparare de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Sub atmosferă inertă ($N_{2(g)}$), la 0 °C, soluţia de amestec regioizomeric de 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilat de *terţ*-butil şi 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilat de *terţ*-butil (Etapa 1; 92 g, 182 mmol) în DCM (456 mL) a fost tratată în picătură, intr-o perioadă de 15 min, cu TFA (281 mL). Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. După agitare timp de 3 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat in vid. Sub atmosferă inertă ($N_{2(g)}$), uleiul rezultat a fost diluat cu MeOH (600 mL) şi răcit la 0 °C. Soluţia rece (0 °C) a fost tratată în picătură în timp de 15 min cu HCl 5 M în propanol (365 mL, 1823 mmol). După agitare timp de 30 min la temperatura ambiantă, amestecul rezultat a fost filtrat în vid, clătind solidele cu MeOH (150 mL). Sub atmosferă inertă ($N_{2(g)}$), solidele brute au fost suspendate în MTBE:MeOH 4:1 (500 mL), răcite la 0 °C, apoi tratate din nou cu HCl 5 M în propanol (73 mL, 364,6 mmol). După agitare timp de 15 min la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost filtrată, solidele clătite cu MTBE:MeOH 4:1 (200 mL). Solidele au fost colectate şi uscate în vid pentru a da un produs de amestec conţinând 5-20% compus din titlu, diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril împreună cu regioizomerul său, diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P43, etapa** 2) (80,2 g, randament cantitativ). Amestecul regioizomeric a fost transferat în Etapa 3 fără separare. MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Etapa 3: Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de amestec regioizomeric de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril împreună cu regioizomerul lui, diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (Etapa 2; 2,16 g, 4,52 mmol) in DMSO (22,6 mL) a fost tratată secvenţial cu acid 6-metoxinicotinic (0,831 g, 5,43 mmol), DIEA (2,52 mL, 14,5 mmol) şi HATU (2,06 g, 5,43 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid, şi solidele au fost colectate. Solidele au fost recristalizate din EtOAc fierbinte, răcite la temperatura ambiantă peste noapte. Materialul cristalin a fost colectat prin filtrare, şi filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul din filtrat a fost purificat prin cromatografie pe silice. Reziduul de la purificarea cromatografică şi solidele colectate prin filtrare au fost combinate şi dizolvate în ACN (12 mL). Amestecul a fost agitat la 82 °C, apoi răcit la temperatura ambiantă, diluat cu apă (18 mL), şi agitat timp de 2 zile la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată în vid pentru a da un produs de amestec (1,63 g, randament 67 %) conţinand 5-20% din compusul din titlu, 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril, împreună cu regioizomerul 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Amestecul regioizomeric a fost separat in Etapa 4.

Etapa 4: Izolarea 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilului.

O soluţie de amestec regioizomeric de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril şi 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (50 mg, 0,0927 mmol) în 60:40 ACN:apă cu 2% TFA (1,2 mL) a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 25-75% ACN:apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da în mod independent sarea de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril cu TFA. Sarea cu TFA a fost diluată cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (10 mL) şi extrasă cu DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (26,4 mg, recuperare 53%) fără regioizomer. MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

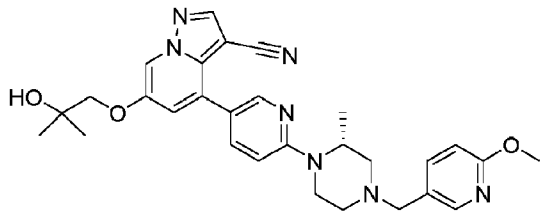
Exemplul 486



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

Intr-un vas cu microunde, o soluţie de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P42;** 25,0 mg, 0,0766 mmol) şi 1-benzil-piperazin-2-onă (58,2 mg, 0,306 mmol) în DMA (2 mL) a fost tratată cu TEA (52,0 µl, 0,383 mmol). Vasul de reacţie a fost etanşat, şi amestecul de reacţie a fost supus la iradiere cu microunde la 150 °C timp de 14 h. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi diluat cu EtOAc, spălat cu apă (3x) şi saramură (1x), apoi concentrat in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da sarea cu TFA a compusului din titlu. Sarea cu TFA a fost dizolvată în 4:1 DCM/iPrOH, şi extras cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate, şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu pur (14,3 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

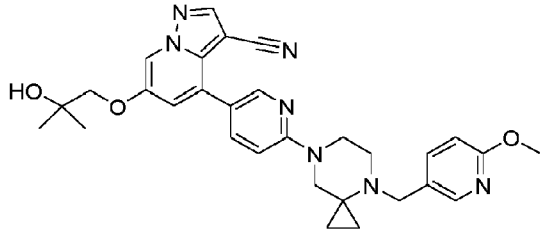
Exemplul 487



(R)-6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P85;** 13 mg, 0,0205 mmol) în DCE (512 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (5,62 mg, 0,0410 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (13,0 mg, 0,0615 mmol). După agitarea amestecului de reacţie 1 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (1,80 mg, randament 17%). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

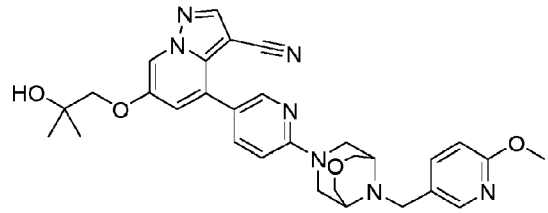
Exemplul 488



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P86;** 20 mg, 0,031 mmol) in DCE (155 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (8,5 mg, 0,062 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (20 mg, 0,093 mmol). După agitarea amestecului de reacţie 1 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (1,0 mg, randament 6%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

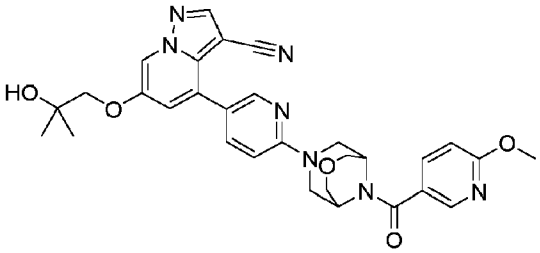
Exemplul 489



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(9-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P 87;** 28 mg, 0,042 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată secvenţial cu TEA (27 µL, 0,19 mmol), 6-metoxinicotinaldehidă (8,5 mg, 0,062 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (27 mg, 0,13 mmol). După agitarea amestecului de reacţie 12 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi extras cu DCM. Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 10% MeOH/DCM cu 1% NH_4OH ca eluent) pentru a da compusul din titlu (7,5 mg, randament 31%). MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

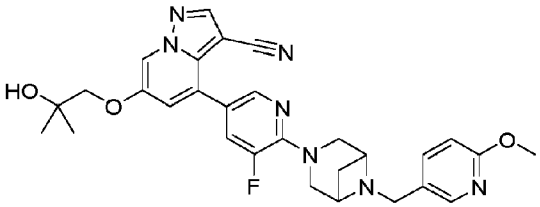
Exemplul 490



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(9-(6-metoxinicotinoil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P87;** 28 mg, 0,042 mmol), acid 6-metoxinicotinic (15 mg, 0,097 mmol) şi HATU (27 mg, 0,071 mmol) în DMSO (600 µL) a fost tratat cu şi TEA (27 µL, 0,19 mmol). După agitare timp de 12 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat în apă (5 mL) şi agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată, clătind cu apă. Solidele au fost colectate şi purificate prin cromatografie pe silice (utilizând 10% MeOH/DCM cu 1% NH_4OH ca eluent) pentru a da compusul din titlu pur (5 mg, randament 21%). MS (apci) m/z = 570,2 (M+H).

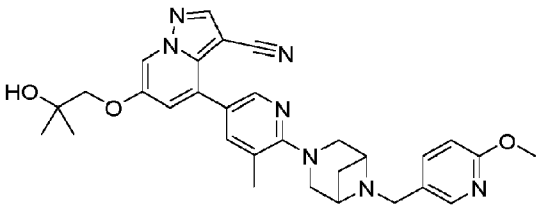
Exemplul 491



4-(5-Fluoro-6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (14 mg, 0,0215 mmol) **(Intermediar P88;** 28 mg, 0,064 mmol) în DCE (108 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (5,90 mg, 0,0430 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (13,7 mg, 0,0646 mmol). După agitarea amestecului de reacţie 1 h la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (6,17 mg, randament 53%). MS (apci) m/z = 544,2 (M+H).

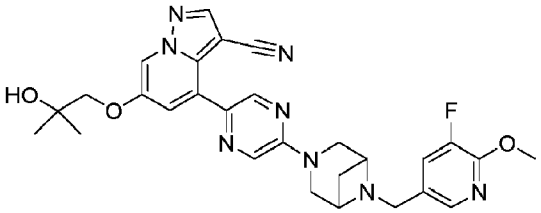
Exemplul 492



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P89;** 10 mg, 0,0155 mmol) în DCE (77,3 µL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (4,24 mg, 0,0309 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (9,83 mg, 0,0464 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (3,41 mg, randament 41%). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

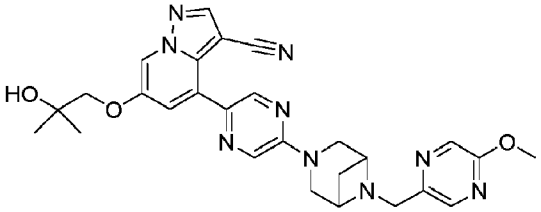
Exemplul 493



4-(5-(6-((5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat de) 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar** P90; 25 mg, 0,0395 mmol) în DCE (197 µL) a fost tratată secvenţial cu 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehidă (12,2 mg, 0,0789 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (25,1 mg, 0,118 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-60% (2% NH_4OH/20% MeOH/78% DCM) in DCM ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (8,17 mg, randament 38%). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

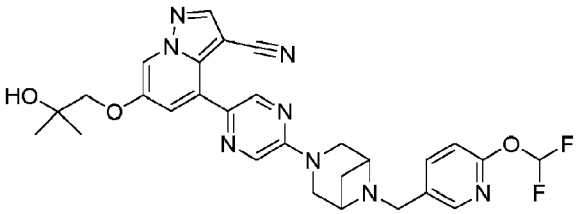
Exemplul 494



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (2,1 mg, randament 10%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **493,** inlocuind 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehida cu 5-metoxipirazin-2-carboxaldehidă. MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

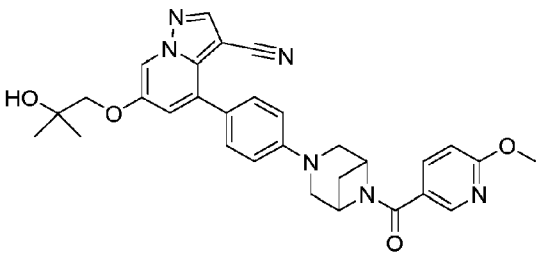
Exemplul 495



4-(5-(6-((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (3,81 mg, randament 17%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **493,** inlocuind 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehida cu 6-(difluorometoxi)nicotinaldehidă MS (apci) m/z = 563,2 (M+H).

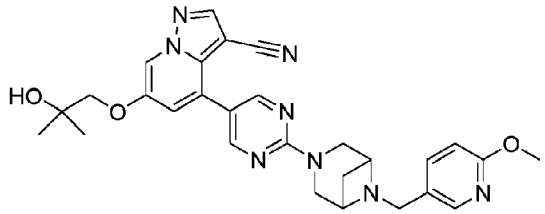
Exemplul 496



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(4-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P49;** 20 mg, 0,05 mmol) in DCM (600 µL) a fost tratată secvenţial cu acid 6-metoxinicotinic (8,350 mg, 0,05452 mmol), HATU (22,62 mg, 0,05948 mmol) şi DIEA (34,54 µL, 0,1983 mmol). După agitare timp de 4 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 50-100% EtOAc in Hexani apoi 0-20% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (20,48 mg, randament 77%). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

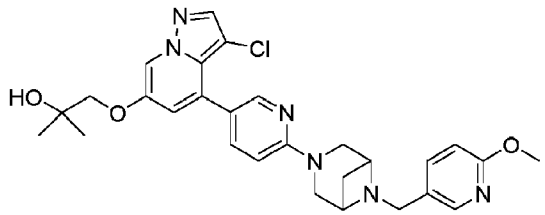
Exemplul 497



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(2-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P91;** 54 mg, 0,11 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată secvenţial cu 6-metoxinicotinaldehidă (23 mg, 0,17 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (120 mg, 0,56 mmol) şi DMA (500 µL). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând 5% MeOH in DCM ca eluent) pentru a da compusul din titlu (29 mg, randament 48%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

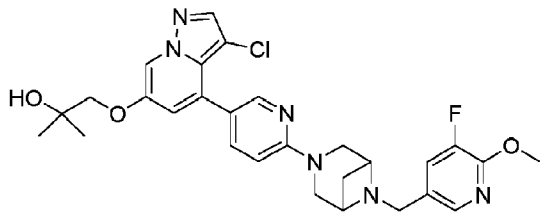
Exemplul 498



1-((3-Cloro-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

O soluţie de 2,2,2-trifluoroacetat de 1-((4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol **(Intermediar P92;** 50 mg, 0,098 mmol) în DMA (750 µL) a fost tratată cu TEA (150 µL, 0,098 mmol), 6-metoxinicotinaldehidă (40 mg, 0,29 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (62,1 mg, 0,293 mmol). După agitare timp de 3 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost stins cu apă şi extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-20% MeOH (2% NH_4OH)/DCM cu ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (49,5 mg, randament 95%). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

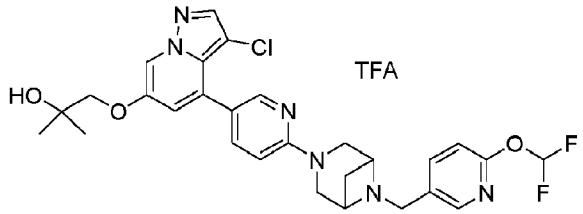
Exemplul 499



1-((3-Cloro-4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Compusul din titlu (45 mg, randament 83%) a fost preparat şi purificat utilizând un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **498,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehidă. MS (apci) m/z = 553,2 (M+H).

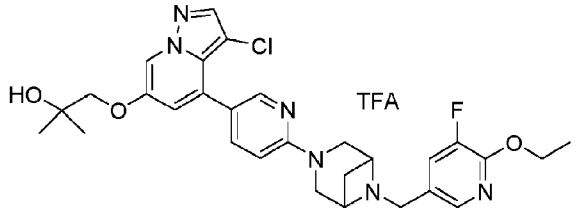
Exemplul 500



2,2,2-Trifluoroacetat de 1-((3-cloro-4-(6-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Compusul din titlu a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **498,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehidă cu 6-(difluorometoxi)nicotinaldehidă, utilizând TEA în exces (6 echivalenţi), şi care extinde durata reacţiei de la 3 h la durata nopţii. După cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent), compusul din titlu a fost izolat (17,2 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 571,2 (M+H).

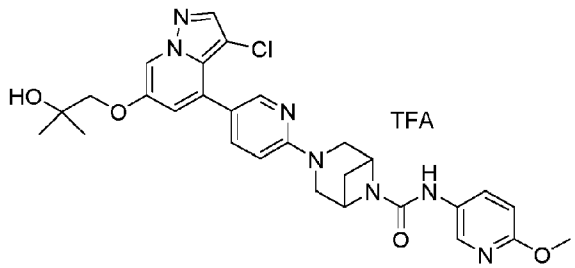
Exemplul 501



2,2,2-Trifluoroacetat de 1-((3-cloro-4-(6-(6-((6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Compusul din titlu a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris de Exemplul **498,** inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu 6-etoxi-5-fluoronicotinaldehidă, utilizând TEA în exces (6 echivalenţi), şi care extinde durata reacţiei de la 3 h la durata nopţii. După cromatografia cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN/apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent), compusul din titlu a fost izolat (13,5 mg, randament 33%) MS (apci) m/z = 567,2 (M+H).

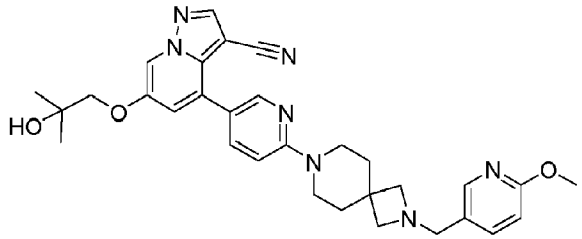
Exemplul 502



2,2,2-Trifluoroacetat de 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamidă

O soluţie rece (0 °C) de trifosgen (16,6 mg, 0,0561 mmol) în DCM (250 µL) a fost tratată cu DIEA (64,6 µL, 0,374 mmol) şi 6-metoxipiridin-3-amină (8,70 mg, 0,0701 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la 0 °C. 2,2,2-Trifluoroacetat de 1-((4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol **(Intermediar P92;** 30 mg, 0,0467 mmol) s-a adăugat la rece (0 °C) la soluţia de trifosgen. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă înainte de stingere cu apă. Amestecul bifazic a fost extras cu DCM (3x) intr-o frită PS. Extractele organice combinate au fost concentrate in vid, şi reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% apă-ACN cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a furniza compusul din titlu pur (11,5 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

Exemplul 503



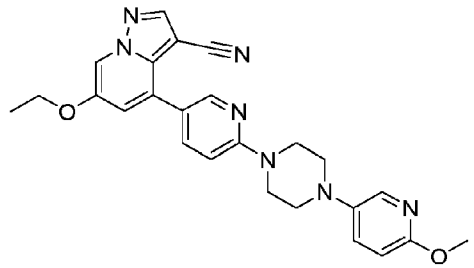
6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-carboxilat de *terț*-butil. La o suspensia de clorhidrat de 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-carboxilat de *terț*-butil (100 mg, 0,381 mmol) in 1,2-dicloroetan (761 µL) s-a adăugat 6-metoxinicotinaldehidă (104 mg, 0,761 mmol) urmată de triacetoxihidroborat de sodiu (242 mg, 1,14 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, masa de reacţie a fost purificată direct prin cromatografie pe silice (30-100% EtOAc in hexani) pentru a da compusul din titlu (100 mg, randament 76%). LCMS m/z 348,2 (M+H).

Etapa 2: Preparare de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan. La o soluţie de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-carboxilat de *terț*-butil (100 mg, 0,288 mmol) in DCM (3 mL) s-a adăugat TFA (3 mL). După agitare la rt timp de 1 oră, masa de reacţie s-a concentrat in vid pentru a da compusul din titlu, care a fost utilizat direct în etapa următoare presupunând randament cantitativ. LCMS m/z 248,1 (M+H).

Etapa 3. Preparare de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan (131,1 mg, 0,27 mmol), 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P42;** 40 mg, 0,12 mmol) şi K_2CO_3 (169 mg, 1,2 mmol) in DMSO (613 µL) a fost agitat peste noapte la 80°C. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM şi apă (10 mL fiecare). După separarea fazelor, stratul apos a fost extras cu DCM (3 x 10 mL). Extractele organice au fost combinate şi spălate cu saramură (10 mL), apoi uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate. Reziduul a fost purificat cu cromatografie pe silice (0-100% EtOAc în hexani urmată de 0-20% MeOH in EtOAc) pentru a da produsul din titlu ca solid (16 mg, randament 24 %). LCMS m/z: 554,2 (M+H).

Exemplul 504

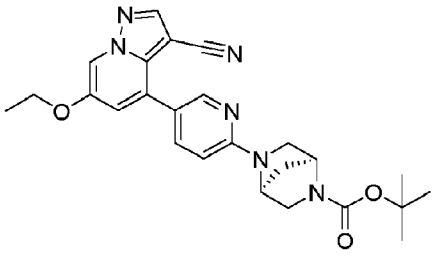


6-Etoxi-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P94;** 50 mg, 0,12 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridină (23,04 µL, 0,1780 mmol), KOtBu (66,58 mg, 0,5934 mmol), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (6,142 mg, 0,005934 mmol) şi X-phos (11,31 mg, 0,02373 mmol) in toluen (1187 µL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 30 secunde. După etanşarea vasului de reacţie, amestecul de reacţie a fost agitat timp de 17 h la 100 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi partiţionat între apă (10 mL) şi DCM (10 mL). După separarea fazelor, extractele apoase au fost spălate cu DCM suplimentar (3 x 5 mL). Extractele DCM combinate au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-55% ACN in

apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (2,8 mg, randament 5%). O cantitate semnificativă de compus din titlu suplimentar a rămas în extractele apoase. Extractele apoase au fost concentrate în vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-45% ACN în apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu suplimentar, pur (6 mg, randament 11%). Compusul din titlu izolat din ambele purificări cromatografice a fost combinat (9 mg, randament 16%). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

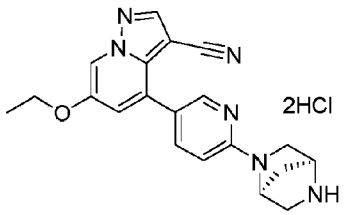
Exemplul 505



(1S,4S)-5-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil

O suspensie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P6;** 100 mg, 0,354 mmol), (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (84,3 mg, 0,425 mmol), şi DIEA (185 µL, 1,06 mmol) în DMSO (886 µL) a fost agitată timp de 23 h la 90 °C. S-a introdus (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil suplimentar (cca. 20 mg, 0,10 mmol), şi amestecul a fost agitat timp de încă 3 zile la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost agitată timp de 2 ore. Suspensia a fost filtrată în vid, clătind solidele secvenţial cu câteva picături de DMSO şi MTBE (3 x 1 mL). Filtratul a fost turnat încet în apă (7 mL), şi suspensia a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia apoasă a fost filtrată în vid, şi solidele au fost clătite cu apă (3 x 5 mL) şi heptan (3 x 5 mL). Solidele izolate de la ambele filtrări au fost combinate pentru a da compusul din titlu pur (149,2 mg, randament 90%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

Exemplul 506



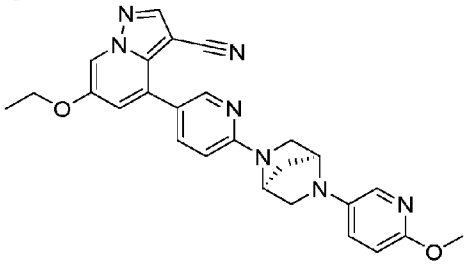
Diclorhidrat de 4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

La temperatura ambiantă, o suspensie de (1S,4S)-5-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (**Exemplul 505;** 88,8 mg, 0,193 mmol) în MeOH (386 µL) a fost tratată cu HCl concentrat (12 M) (321 µL, 3,86 mmol). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 17 h la temperatura ambiantă înainte de diluare cu MeOH suplimentar (1 mL). Amestecul a fost concentrat în vid, şi reziduul a fost suspendat în MTBE (2 mL) şi MeOH (0,5 mL). Suspensia rezultată a fost vortexată şi sonicată scurt şi apoi filtrată în vid. Solidele au fost clătite cu MTBE şi EtOAc şi uscate în vid pentru a da compusul din titlu pur (64,2 mg, randament 77%). MS (apci) m/z = 361,2 (M+H).

Exemplul 507

[131

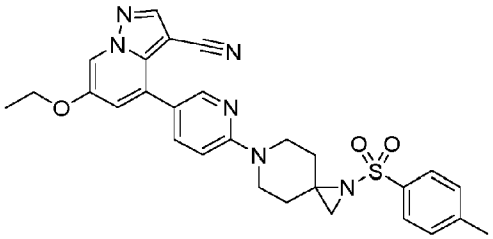
8]



6-Etoxi-4-(6-((1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 506;** 25 mg, 0,058 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridină (11,20 µL, 0,08654 mmol), KOtBu (22,66 mg, 0,2019 mmol), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,986 mg, 0,002885 mmol) şi X-phos (5,501 mg, 0,01154 mmol) in toluen (576,9 µL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 30 secunde. După etanşarea vasului de reacţie, amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 zile la 100 °C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, apoi purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-65% ACN în apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (12,5 mg, randament 44%). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

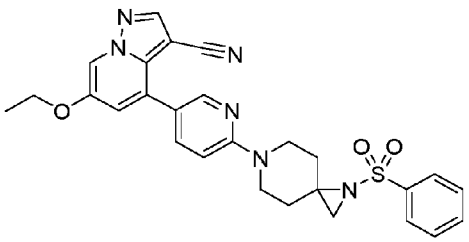
Exemplul 508



6-Etoxi-4-(6-(1-tosil-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P93;** 78,5 mg, 0,200 mmol), TsCl (114 mg, 0,600 mmol), DMAP (4,89 mg, 0,0400 mmol) şi TEA (139 µL, 1,00 mmol) în DCM (3 mL) a fost agitat timp de 1,5 h la temperatura ambiantă. S-a adăugat suplimentar TsCl (38 mg, 0,20 mmol). După agitare timp de încă 15 h la temperatura ambiantă, amestecul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-50% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (55 mg, randament 52%). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H).

Exemplul 509

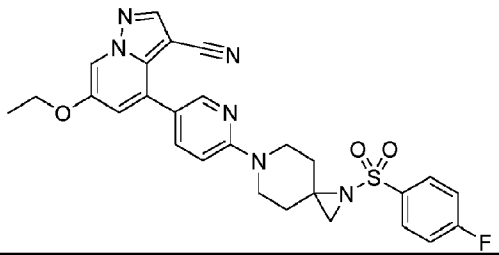
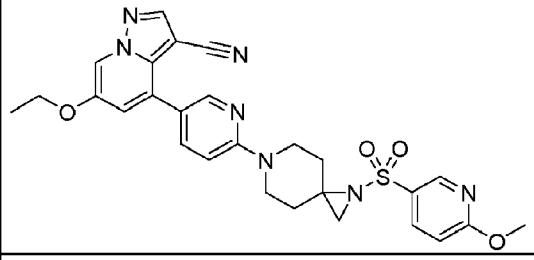
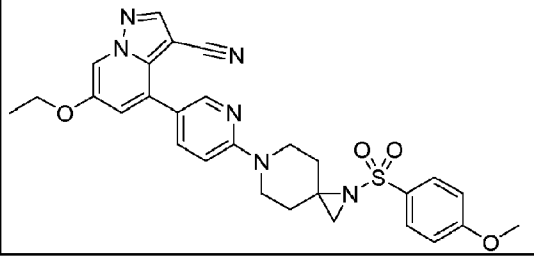


6-Etoxi-4-(6-(1-(fenilsulfonil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

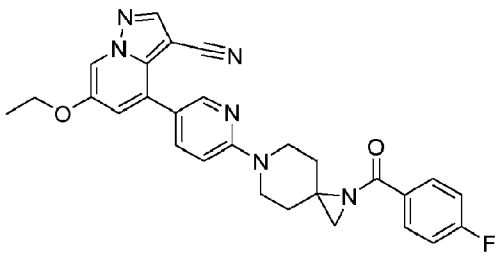
O suspensie de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P93;** 40 mg, 0,10 mmol) şi TEA (57 µL, 0,41 mmol) in DCM (2 mL) a fost tratată secvenţial cu clorură de benzensulfonil (32,52 µL, 0,2548 mmol) şi DMAP (1,245 mg, 0,01019 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 22 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-70% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (26 mg, randament 50%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

Compuşii din Tabelul **FF** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă în sinteza de 6-etoxi-4-(6-(1-(fenilsulfonil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 509),** înlocuind clorura de benzensulfonil cu clorură de sulfonil adecvată. DMAP a fost omis în Prepararea din Exemplul 510. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS. Compuşii din titlu au fost izolaţi după purificare cromatografică utilizând un gradient de eluent adecvat.

Tabelul FF

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS apci (m/z)
510		6-etoxi-4-(6-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	533,1 (M+H)
511		6-etoxi-4-(6-(1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	546,1 (M+H)
512		6-etoxi-4-(6-(1-((4-metoxifenil)sulfonil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	545,2 (M+H)

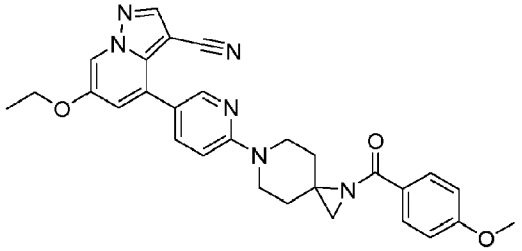
Exemplul 513



6-Etoxi-4-(6-(1-(4-fluorobenzoil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[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 P93;** 40 mg, 0,10 mmol) şi TEA (56,82 µL, 0,4077 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu clorură de 4-fluorobenzoil (14,67 µL, 0,1223 mmol), şi agitată timp de 45 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat cu MsCl (9,466 µL, 0,1223 mmol), agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă, şi apoi tratat cu DBU (2 picături). Amestecul rezultat a fost agitat timp de încă 15 h la temperatura ambiantă şi apoi timp de 1,5 h la 40 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-50% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (11 mg, randament 22%). MS (apci) m/z = 497,1 (M+H).

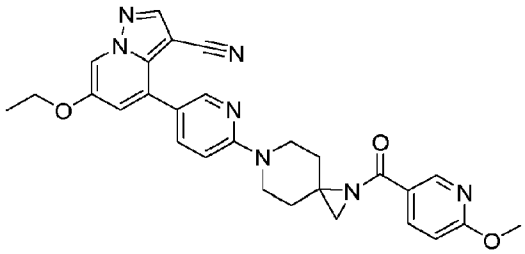
Exemplul 514



6-Etoxi-4-(6-(1-(4-metoxibenzoil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[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 P93;** 40 mg, 0,10 mmol) şi TEA (56,8 µL, 0,408 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu 4-metoxibenzoil clorură (16,6 µL, 0,122 mmol), şi agitată timp de 45 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat cu MsCl (9,47 µL, 0,122 mmol), agitat timp de 2 ore la temperatura ambiantă, şi apoi tratat cu DBU (2 picături). Amestecul rezultat a fost agitat timp de încă 15 h la temperatura ambiantă şi apoi timp de 1,5 h la 40 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-50% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (3 mg, randament 6%). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

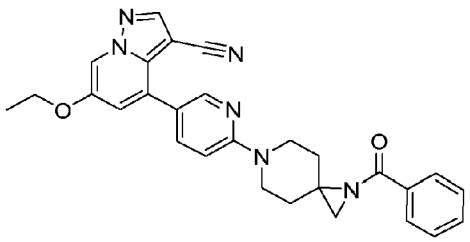
Exemplul 515



6-Etoxi-4-(6-(1-(6-metoxinicotinoil)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[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 P93;** 40 mg, 0,10 mmol) şi TEA (56,8 µL, 0,408 mmol) în DCM (1 mL) a fost tratată cu o soluţie de clorhidrat de clorură de 6-metoxinicotinoil (**Intermediar R22;** 21,0 mg, 0,122 mmol) în DCM (0,5 mL) şi agitată timp de 45 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat cu MsCl (9,46 µL, 0,122 mmol), agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă, şi apoi tratat cu DBU (61,6 µL, 0,408 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 40 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând 0-50% EtOAc in Hexani cu 2% TEA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (12 mg, randament 23%). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

Exemplul 516



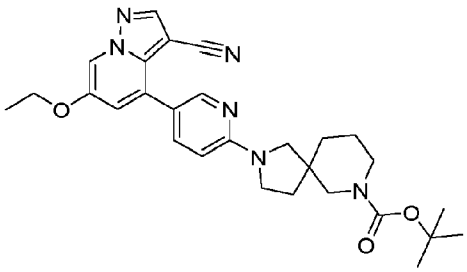
4-(6-(1-Benzoil-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Etapa 1: Preparare de metansulfonat de (4-benzamido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil. O suspensie de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P93;** 40 mg, 0,10 mmol) şi

TEA (56,8 µL, 0,408 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu clorură de benzoil (14,2 µL, 0,122 mmol), şi agitată timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat cu MsCl (9,47 µL, 0,122 mmol) şi agitat timp de 1,5 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (28 mg, randament 48%). MS (apci) m/z = 479,1 (M+H).

Etapa 2: Preparare de 4-(6-(1-benzoil-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. O soluţie de metansulfonat de (4-benzamido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil (Etapa 1; 28 mg, 0,049 mmol) în THF (1 mL) a fost tratată cu DBU (15 µL, 0,097 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 15 h la temperatura ambiantă, apoi timp de 1 oră la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-50% EtOAc in Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (22 mg, randament 94%). MS (apci) m/z = 479,1 (M+H).

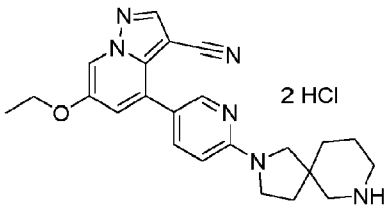
Exemplul 517



2-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil

O suspensie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P6;** 108 mg, 0,383 mmol), 2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (110 mg, 0,459 mmol) şi DIEA (200 µL, 1,15 mmol) în DMSO (957 µL) a fost agitată timp de 23 h la 90 °C. Suplimentar s-a introdus 2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (ca. 20 mg, 0,083 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de încă 3 zile la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat încet în apă (8 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă înainte de filtrare în vid. Solidele izolate au fost clătite cu apă (3 x 5 mL), apoi dizolvate în MTBE (25 mL). Soluţia MTBE a fost uscată pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrată, şi concentrată in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-55% ACN în apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (56 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 503,25 (M+H).

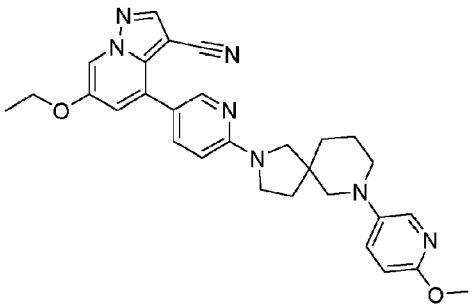
Exemplul 518



Diclorhidrat de 4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 517;** 54 mg, 0,11 mmol) in DCM (1,1 mL) a fost tratată cu HCl 5-6 N in iPrOH (430 µL, 2,1 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la timp de 1 oră la temperatura ambiantă înainte de diluare cu MTBE (2 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată în vid, şi solidele au fost colectate pentru a da compusul din titlu (45 mg, randament 87%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

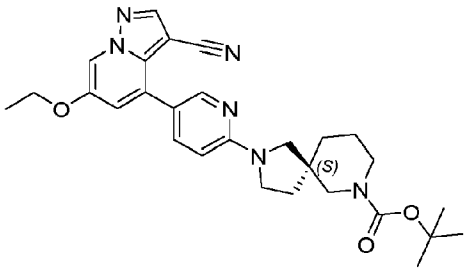
Exemplul 519



6-Etoxi-4-(6-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 518;** 25 mg, 0,053 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridină (10,21 µL, 0,07888 mmol), KOtBu (29,50 mg, 0,2629 mmol), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,722 mg, 0,002629 mmol) şi X-phos (5,014 mg, 0,01052 mmol) in toluen (525,9 µL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 30 secunde. După etanşarea vasului de reacţie sub $N_{2(g)}$, amestecul de reacţie a fost agitat timp de 26 h la 100 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-50% ACN în apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (14 mg, randament 50%). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

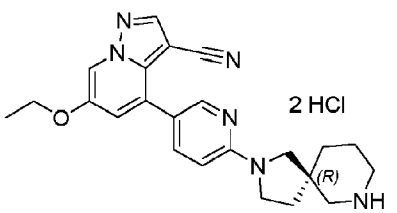
Exemplul 520



(S)-2-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil

O suspensie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P6;** 108 mg, 0,383 mmol), (S)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (cumpărat de la WuXi AppTec, 110 mg, 0,459 mmol) şi DIEA (200 µL, 1,15 mmol) în DMSO (957 µL) a fost agitată timp de 3 ore la 90 °C. Suplimentar s-a introdus (S)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (18 mg, 0,075 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de încă 24 h la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat încet în apă (8 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 15 min la temperatura ambiantă şi apoi filtrată în vid. Solidele izolate au fost clătite cu apă (3 x 5 mL) şi uscate sub vid inaintat peste noapte pentru a da compusul din titlu pur (166 mg, randament 84%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Exemplul 521



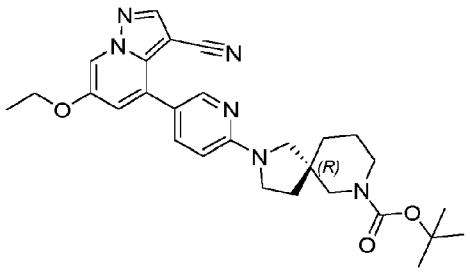
Diclorhidrat de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Metoda A. O soluţie de (S)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 520;** 150 mg, 0,298 mmol) in HCl 5-6

N in iPrOH (1,19 mL, 5,97 mmol) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă înainte de diluare cu EtOH (1 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 15 min şi apoi filtrată în vid. Solidele izolate au fost clătite secvenţial cu EtOH (3 x 200 µL) şi Et_2O (3 x 1 mL) şi puse deoparte. Filtratul a fost diluat cu MeOH, şi concentrat în vid. Reziduul solid a fost combinat cu solidele de la filtrare, şi uscat sub vid înaintat peste noapte pentru a da compusul din titlu pur (141 mg, randament 99%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Metoda B. Diclorhidrat de 4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril racemic **(Exemplul 518;** 10 mg, 0,021 mmol) a fost partiţionat între $Na_2CO_{3(aq)}$ saturat şi $CHCl_3$. După separarea fazelor, extractele organice au fost dizolvate intr-un solvent de amestec de MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1) apoi supuse la SFC chiral HPLC (ChiralTech IA; 5 până la 70% Solvent A în Solvent B; Solvent A = MeOH:IPA:DIEA/80:20:0,1; Solvent B = CO_2). Fracţiunile conţinând Picul 1 de la această separare chirală au fost izolate, combinate, şi concentrate in vid pentru a da (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (3,5 mg, randament 83%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H). Chiralitatea a fost atribuită prin compararea HPLC chirală a materialului colectat de la Picul 1 cu diclorhidratul de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril preparat in conformitate cu Metoda A pentru Preparare de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (3,5 mg, randament 83%).

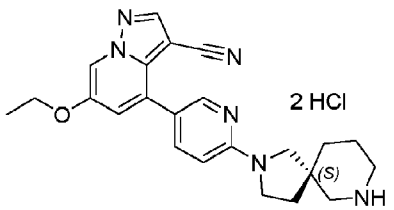
Exemplul 522



(R)-2-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil

O suspensie de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Intermediar P6;** 108 mg, 0,383 mmol), (R)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (cumpărat de la WuXi AppTec, 110 mg, 0,459 mmol) şi DIEA (200 µL, 1,15 mmol) în DMSO (957 µL) a fost agitată timp de 3 ore la 90 °C. S-a introdus suplimentar (R)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (18 mg, 0,075 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de încă 24 h la 90 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost turnat încet în apă (8 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă înainte de filtrarea în vid. Solidele izolate au fost clătite cu apă (3 x 5 mL), şi apoi uscate sub vid inaintat peste noapte pentru a da compusul din titlu pur (180 mg, randament 93%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Exemplul 523



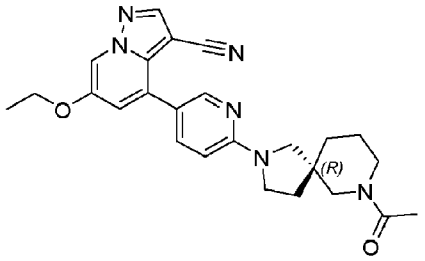
Diclorhidrat de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Metoda A. O soluţie de (R)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de *terţ*-butil (**Exemplul 522;** 160 mg, 0,318 mmol) in HCl 5-6 N în iPrOH (1,27 mL, 6,37 mmol) a fost agitată la timp de 2 ore la temperatura ambiantă înainte de diluare cu EtOH (1 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 15 min şi apoi filtrată în vid. Solidele izolate au fost clătite secvenţial cu EtOH (3 x 200 µL) şi Et_2O (3 x 1 mL) şi puse deoparte. Filtratul a fost diluat cu MeOH, şi concentrat în vid. Reziduul solid a fost combinat cu

solidele de la filtrare, şi uscat sub vid înaintat peste noapte pentru a da compusul din titlu pur (141 mg, randament 93%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Metoda B. Diclorhidrat de 4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril racemic **(Exemplul 518;** 10 mg, 0,021 mmol) a fost partiţionat între $Na_2CO_{3(aq)}$ saturat şi $CHCl_3$. După separarea fazelor, extractele organice au fost dizolvate într-un solvent de amestec din MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1) apoi supuse la HPLC chirală SFC (ChiralTech IA; 5 până la 70% Solvent A în Solvent B; Solvent A = MeOH:IPA:DIEA / 80:20:0,1; Solvent B = CO_2). Fracţiunile conţinând Picul 2 din separarea chirală au fost izolate în mod independent, combinate, şi concentrate in vid pentru a da (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (4 mg, randament 94%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H). Chiralitatea a fost atribuită prin compararea HPLC chirală a materialul preparat in conformitate cu Metoda A cu Prepararea (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilului.

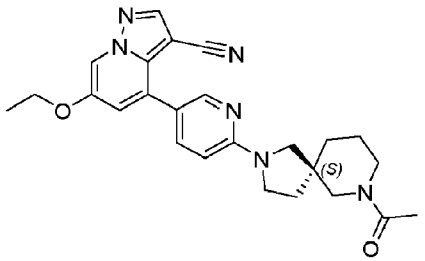
Exemplul 524



(R)-4-(6-(7-Acetil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 523;** 5,7 mg, 0,012 mmol) şi clorură de acetil (1,3 µL, 0,018 mmol) în DCM (60 µL) a fost tratat cu DIEA (6,3 µL, 0,036 mmol), şi agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu DCM (1 mL), apoi spălat secvenţial cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (1 mL) şi apă (1 mL), filtrat printr-o frită PS şi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (2,5 mg, randament 47%). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

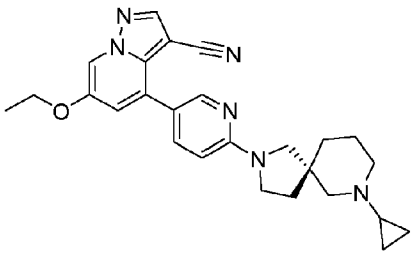
Exemplul 525



(S)-4-(6-(7-Acetil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 521;** 5,3 mg, 0,011 mmol) şi clorură de acetil (1,2 µL, 0,017 mmol) în DCM (56 µL) a fost tratat cu DIEA (5,8 µL, 0,033 mmol), şi agitat timp de 30 min la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu DCM (1 mL), apoi spălat secvenţial cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (1 mL) şi apă (1 mL), filtrat printr-o frită PS şi concentrat în vid pentru a da compusul din titlu (1,6 mg, randament 32%). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

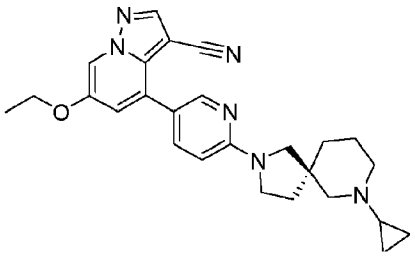
Exemplul 526



(S)-4-(6-(7-Ciclopropil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 523;** 25 mg, 0,0526 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilan (52,9 µL, 0,263 mmol), uscat pe site moleculare de 4Å, şi acid acetic (63,2 µL, 1,05 mmol) în MeOH (526 µL) a fost agitat timp de 5 min la temperatura ambiantă înainte de introducerea $NaBH_3CN$ (19,8 mg, 0,316 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 27 h la 50 °C, apoi răcit la temperatura ambiantă, şi filtrat. Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (5 până la 50% ACN în apă) pentru a da compusul din titlu (9,7 mg, randament 42%). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

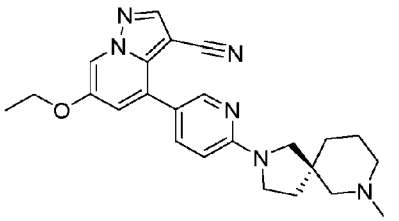
Exemplul 527



(R)-4-(6-(7-Ciclopropil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 521;** 10 mg, 0,025 mmol) in DCM (1 mL) a fost tratată secvenţial cu (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilan (20 µL, 0,099 mmol), şi $NaBH_3CN$ (3,1 mg, 0,050 mmol). După agitare peste noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost tratat secvenţial cu acid acetic (14 µL, 0,25 mmol) şi $Me_4N(AcO)_3BH$ (13 mg, 0,050 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 zile înainte de introducerea secvenţială de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilan (suplimentar 20 µL, 0,099 mmol) şi $NaBH_3CN$ (3,1 mg, 0,050 mmol). Amestecul a fost agitat timp de încă 2 zile, înainte de a fi adăugate site moleculare (20 mg) pentru uscare. Amestecul a fost agitat pentru o perioadă finală de 24 h la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost filtrată, şi solidele au fost spălate cu DCM (2 x 2 mL). Filtratele DCM a fost spălate cu $NaOH_{(aq)}$ 1 N (1 mL) intr-o frită PS, apoi concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 0-60% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (1,3 mg, randament 12%). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

Exemplul 528

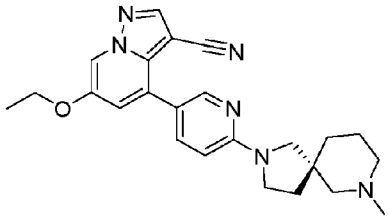


(R)-6-Etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 521;** 20 mg, 0,042 mmol) şi formaldehidă (37 % din masă în apă; 31,52 µL, 0,4207 mmol) în DCM (210,3 µL) a fost tratat cu

$NaBH(AcO)_3$ (178,3 mg, 0,8414 mmol), apoi agitat timp de 10 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între EtOAc (1 mL) şi $NaOH_{(aq)}$ 2 M (1 mL). După separarea fazelor, extractele organice au fost concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-40% ACN în apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (9,6 mg, randament 55%). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

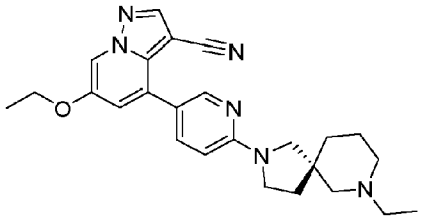
Exemplul 529



(S)-6-Etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de ((S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 523;** 15 mg, 0,032 mmol) şi formaldehidă (37 % din masa în apă; 23,7 µL, 0,316 mmol) în DCM (158 µL) a fost tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (134 mg, 0,631 mmol), apoi agitat timp de 10 min la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între EtOAc (1 mL)şi $NaOH_{(aq)}$ 2 M (1 mL). După separarea fazelor, faza apoasă a fost re-extrasă cu EtOAc suplimentar (1 mL). Extractele organice au fost combinate, şi concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN in apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (13 mg, randament 99%). MS (apci) m/z = 417,25 (M+H).

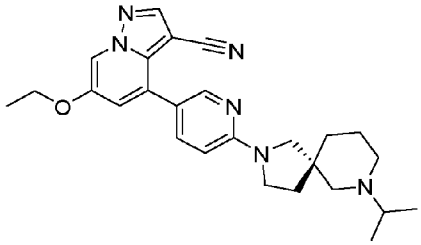
Exemplul 530



(S)-6-Etoxi-4-(6-(7-etil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de ((S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 523;** 15 mg, 0,032 mmol) şi acetaldehidă (7,5 mg, 0,063 mmol) în DCM (158 µL) a fost tratat cu $NaBH(AcO)_3$ (40 mg, 0,19 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între EtOAc (1 mL) şi $NaOH_{(aq)}$ 2 M (1 mL). După separarea fazelor, fază apoasă a fost re-extrasă cu EtOAc suplimentar (1 mL). Extractele organice au fost combinate, şi concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-60% ACN în apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (8,5 mg, randament 63%). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

Exemplul 531

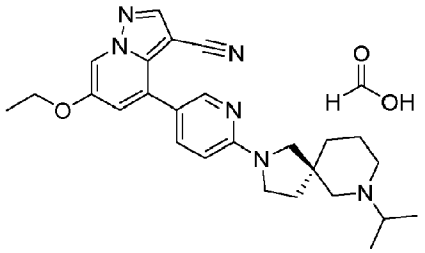


(S)-6-Etoxi-4-(6-(7-izopropil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 523;** 15 mg, 0,032 mmol) şi 2-iodopropan

(5,90 mg, 0,0347 mmol) în DCM (158 µL) a fost tratat cu DIEA (5,50 µL, 0,0316 mmol), apoi vasul de reacţie a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 18 h la 50 °C. Suplimentar s-au introdus 2-iodopropan (o picătură) şi DIEA (o picătură), vasul a fost re-etanşat, şi amestecul a fost agitat timp de încă 2 h la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN în apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (10,3 mg, randament 73%). MS (apci) m/z = 445,3 (M+H).

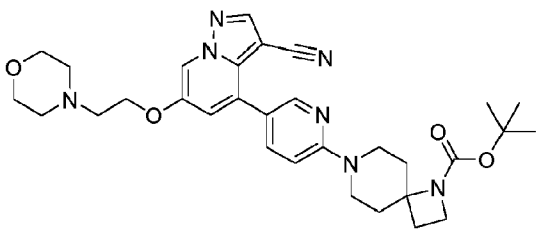
Exemplul 532



Formiat de (R)-6-etoxi-4-(6-(7-izopropil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril **(Exemplul 521;** 15 mg, 0,032 mmol) şi 2-iodopropan (5,9 mg, 0,035 mmol) în DCM (158 µL) a fost tratat cu DIEA (16 µL, 0,035 mmol), apoi vasul de reacţie a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 18 h la temperatura ambiantă. Suplimentar s-au fost introdus 2-iodopropan (o picătură) şi DIEA (o picătură), vasul a fost re-etanşat, şi amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 50 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-40% ACN in apă cu 0,1% acid formic ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (6,7 mg, randament 48%). MS (apci) m/z = 445,3 (M+H).

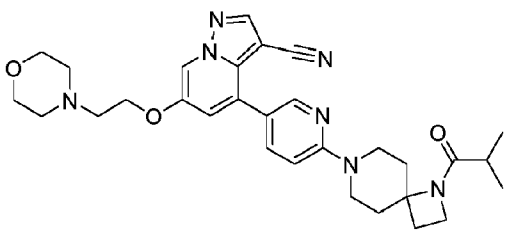
Exemplul 533



7-(5-(3-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-1-carboxilat de *terț*-butil

O suspensie de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P95;** 400 mg, 1,09 mmol) în DMSO (2,5 mL) a fost tratată cu DIEA (570,5 µL, 3,266 mmol) şi 1,7-diazaspiro[3,5]nonan-1-carboxilat de *terț*-butil (345,0 mg, 1,524 mmol), şi apoi agitată timp de 17 h la 90°C. După răcire la temperatura ambiantă, suspensia rezultată a fost diluată cu apă (10 mL), agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă, şi apoi filtrată. Solidele izolate au fost clătite cu apă, şi uscate sub vid înaintat peste noapte pentru a furniza compusul din titlu pur (650,6 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 574,3 (M+H).

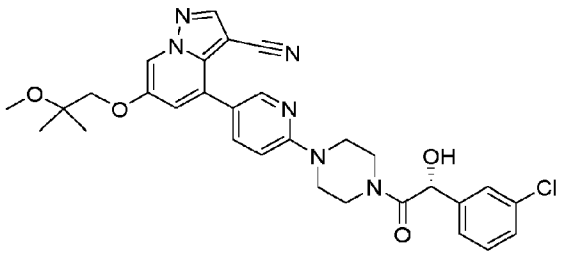
Exemplul 534



4-(6-(1-Izobutiril-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 4-(6-(1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P96;** 25 mg, 0,046 mmol) in DMA (500 µL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (23,9 µL, 0,137 mmol), acid izobutiric (6,36 µL, 0,0686 mmol) şi HATU (26,1 mg, 0,0686 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Suspensia rezultată a fost diluată cu apă pentru a dizolva precipitatul, şi soluţia a fost purificată direct prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-95% ACN/apă ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu (10,4 mg, randament 42%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

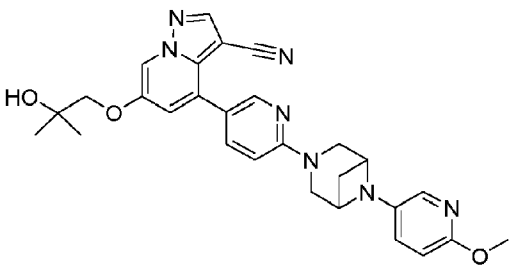
Exemplul 535



(R)-4-(6-(4-(2-(3-Clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de diclorhidrat de 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 246**; 25 mg, 0. 052 mmol) şi acid (R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacetic (10mg, 0,052 mmol) în DCM (520 µL) a fost tratată secvenţial cu DIEA (55 µL, 0,313 mmol) şi HATU (22 mg, 0,057 mmol), apoi agitată timp de 16 h la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (20 mL) şi extras cu DCM (3 x 20 mL). Extractele organice au fost combinate şi concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% Acetonă/Hexani ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (27 mg, randament 42%). MS (apci) m/z = 575,2 (M+H).

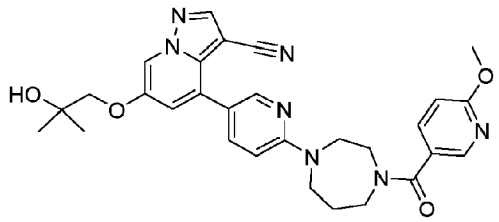
Exemplul 536



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de diclorhidrat de 4-(6-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P43;** 100 mg, 0,210 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridină (40,66 µL, 0,3142 mmol), KOtBu (117,5 mg, 1,047 mmol), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (10,84 mg, 0,01047 mmol) şi X-phos (19,97 mg, 0,04189 mmol) in toluen (1047 µL) a fost barbotat cu $N_{2(g)}$ timp de 30 secunde. După etanşarea vasului sub $N_{2(g)}$, amestecul de reacţie a fost agitat timp de 90 min la 100 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost partiţionat între DCM (10 mL) şi apă (10 mL). După separarea fazelor, extractele apoase au fost spălate cu DCM suplimentar (3 x 5 mL). Extractele organice au fost combinate, uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 5-55% ACN în apă, şi din nou utilizând 5-45% ACN în apă ca gradienţi de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (4 mg, randament 4%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

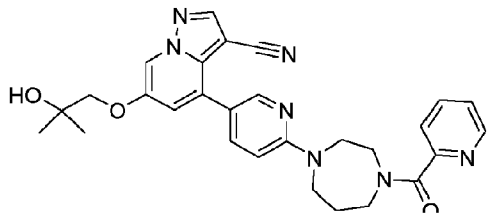
Exemplul 537



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P98;** 50 mg, 0. 0788 mmol), DIEA (68,6 µL, 0,394 mmol), HATU (89,9 mg, 0,236 mmol) şi acid 6-metoxinicotinic (36,2 mg, 0,236 mmol) in DMF (500 µL) a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost tratat cu DIEA suplimentar (50 µL, 0,287 mmol), acid 6-metoxinicotinic (30 mg, 0,196 mmol), şi HATU (50 mg, 0,131 mmol), şi agitat timp de încă 5 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi stins cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. După separarea fazelor, extractele apoase au fost spălate cu DCM suplimentar (3x). Extractele organice combinate apoi au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-20% MeOH [1% NH_4OH]/EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (42,7 mg, randament cantitativ). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

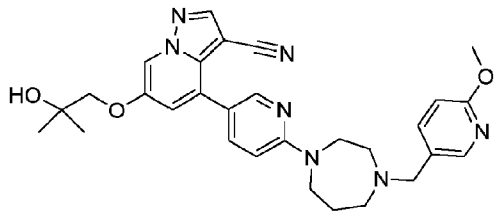
Exemplul 538



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-picolinoil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (37,5 mg, randament 93%) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris pentru (6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 537**), inlocuind acidul 6-metoxinicotinic cu acid picolinic. MS (apci) m/z = 512,25 (M+H).

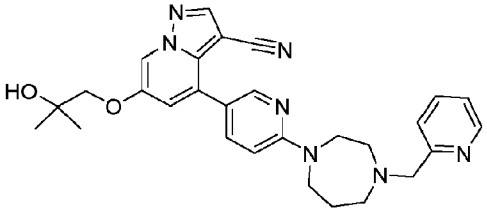
Exemplul 539



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P98;** 50 mg, 0. 0788 mmol), TEA (54,9 µL, 0,394 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (50,1 mg, 0,236 mmol) şi 6-metoxinicotinaldehidă (32,4 mg, 0,236 mmol) în DMF (500 µL) a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM, şi stins cu $NH_4Cl_{(aq)}$ saturată. După separarea fazelor, extractele apoase au fost spălate cu DCM suplimentar (3x). Extractele organice combinate au fost uscate apoi pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-20% MeOH/EtOAc ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (33,8 mg, randament 81%). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

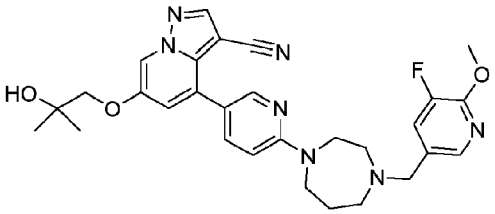
Exemplul 540



6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (39 mg, randament 99%) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris pentru 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 539**), inlocuind 6-metoxinicotinaldehida cu picolinaldehidă. MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

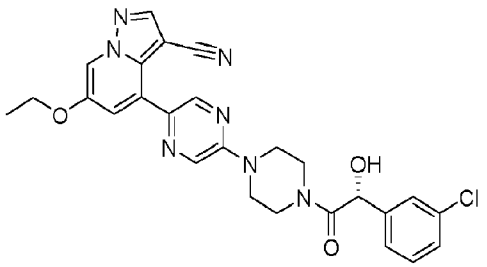
Exemplul 541



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

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P98;** 50 mg, 0. 0788 mmol) în DMA (500 µL) a fost tratată cu 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehidă (36,7 mg, 0,237 mmol), TEA (77 µL, 0,55 mmol) şi ($NaBH(AcO)_3$ (50 mg, 0,237 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost tratat suplimentar cu TEA (77 µL, 0,55 mmol), $NaBH(AcO)_3$ (50 mg, 0,237 mmol) şi 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehidă (36,7 mg, 0,237 mmol), şi apoi agitat la temperatura ambiantă până când LCMS a indicat consumarea completă a materiei prime. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-25% EtOAc/MeOH ca gradient de eluent) şi din nou prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizand 5-95% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu impur, ca sare cu TFA. Sarea cu TFA a fost neutralizată cu NaOH 1 M şi saramură, şi apoi extrasă cu EtOAc. Extractele organice apoi au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid pentru a da compusul din titlu pur (30 mg, randament 70%). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

Exemplul 542

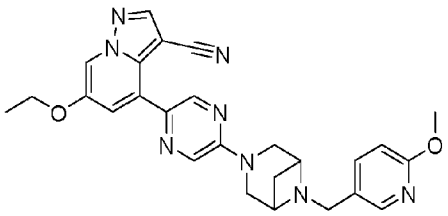


(R)-4-(5-(4-(2-(3-Clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 6-etoxi-4-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P101;** 35 mg, 0,061 mmol), acid (R)-(-)-3-cloromandelic (14 mg, 0,073 mmol), HATU (25 mg, 0,067 mmol) în DCM (606 µL) a fost tratat cu DIEA (32 µL, 0,18 mmol), apoi agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% EtOAc in Hexani apoi 0-10% MeOH in EtOAc ca gradienţi de eluenţi), şi fracţiunile conţinând produs dorit au fost combinate, şi concentrate în vid. Reziduul a fost triturat cu MeOH.

Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu pur (6 mg, randament 19%). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

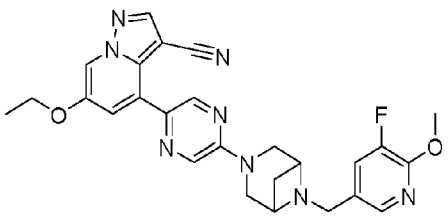
Exemplul 543



6-Etoxi-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P103;** 20 mg, 0,034 mmol) în DCM (679 µL) a fost tratat cu 6-metoxinicotinaldehidă (14 mg, 0,10 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (36 mg, 0,17 mmol), apoi agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH) pentru a da compusul din titlu pur (15 mg, randament 92%). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

Exemplul 544

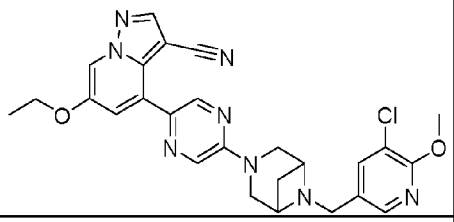


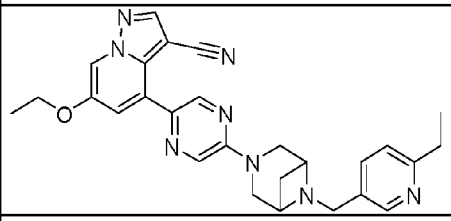
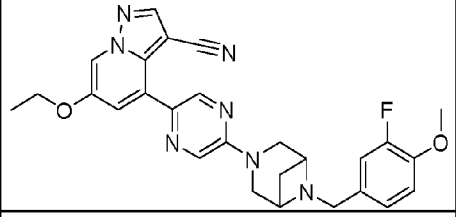
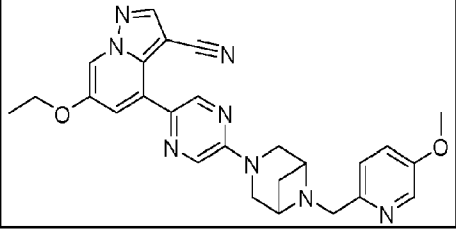
6-Etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P103;** 20 mg, 0,034 mmol) în DCM (679 µL) a fost tratat cu 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehidă (16 mg, 0,10 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (36 mg, 0,17 mmol), apoi agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizând 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (14 mg, randament 82%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

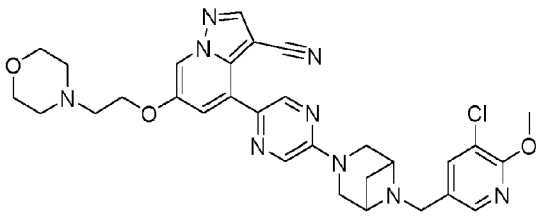
Compuşii din Tabelul **GG** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă în sinteza de 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 544),** inlocuind 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehida cu aldehida adecvată. Reacţiile au fost monitorizate pentru finalizare prin LCMS, ca atare duratele reacţiilor au fost ajustate corespunzător. Compuşii din titlu au fost izolaţi după purificare cromatografică care utilizează un gradient de eluent adecvat.

Tabelul GG

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS apci (m/z)
545		4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	517,1 (M+H)
546		6-etoxi-4-(5-(6-((6-etilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin- 3-carbonitril	481,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS apci (m/z)
			
547		6-etoxi-4-(5-(6-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
548		6-etoxi-4-(5-(6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)

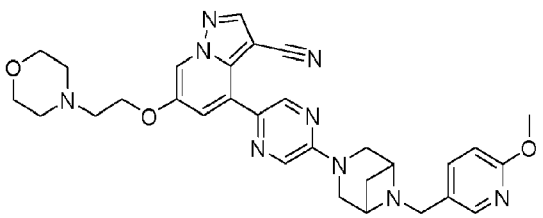
Exemplul 549



4-(5-(6-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bis(2,2,2-trifluoroacetat) de 4-(5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P106;** 22,2 mg, 0,0329 mmol) în DCM (658,2 µL) a fost tratată secvenţial cu 5-cloro-6-metoxinicotinaldehidă (28,23 mg, 0,1646 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (69,75 mg, 0,3291 mmol), apoi agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost filtrat printr-un filtru seringă cu disc din PVDF (0,45 µm). Filtratul a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-100% DCM in Hexani apoi 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradienţi de eluenţi). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost concentrate in vid azeotropizand cu Et_2O pentru a da compusul din titlu pur (13,08 mg, randament 66%). MS (apci) m/z = 602,2 (M+H).

Exemplul 550

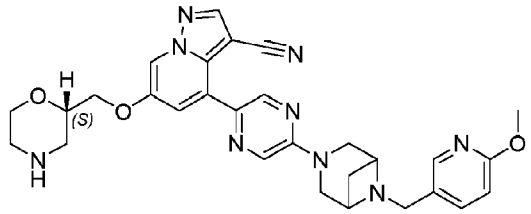


4-(5-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (2,07 mg, randament 7%) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris pentru sinteza de 4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 549**), inlocuind (5-cloro-6-metoxinicotinaldehidă cu 6-metoxinicotinaldehidă, şi adăugând o purificare cromatografică suplimentară (utilizând o coloană de silice şi 0-10% MeOH in EtOAc ca gradient de eluent). MS (apci) m/z = 568,3 (M+H).

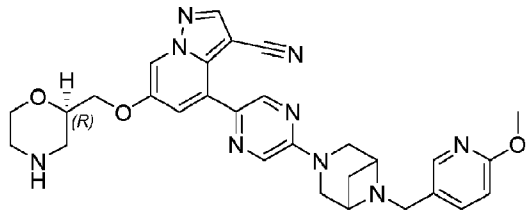
Exemplul 551



4-(5-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P112;** 55,9 mg, 0,0855 mmol) in DCM (2,0 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL, 13,1 mmol), şi agitată timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid pentru a da sarea cu TFA. Sarea cu TFA reziduul a fost purificată şi convertită la baza liberă prin cromatografie pe silice (utilizand 0-20% DCM/MeOH/2% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (19 mg, randament 40%). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

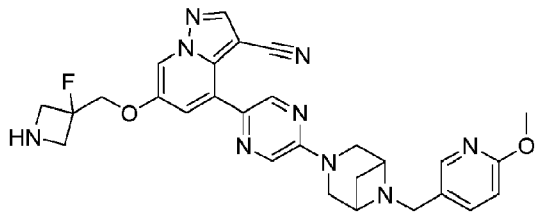
Exemplul 552



4-(5-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((R)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul din titlu (1,6 mg, randament 3%) a fost preparat utilizand un procedeu similar cu cel descris pentru sinteza de 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 551**), inlocuind (2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilatul de *terţ*-butil (**Intermediar P112**) cu (2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P111).** MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

Exemplul 553

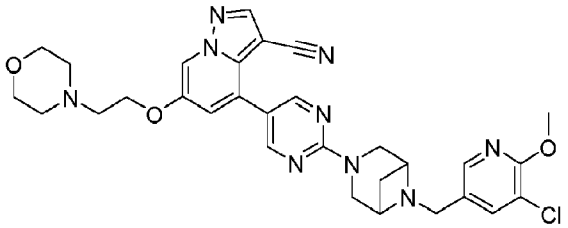


6-((3-Fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilat de *terţ*-butil (**Intermediar P115;** 48 mg, 0,075 mmol) în DCM (1,0 mL) a fost tratată cu TFA (1 mL, 13,1 mmol), şi agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost diluat cu DCM (10 mL) şi neutralizat prin extracţie cu $NaHCO_{3(aq)}$ saturat (10 mL). Amestecul

bifazic a fost extras cu DCM suplimentar (3x), şi extractele DCM combinate au fost concentrate în vid. Reziduul a fost triturat cu DCM (1 mL) şi Pentan (5 mL). Precipitatul care s-a format a fost colectat prin filtrare în vid, şi uscat sub vid înaintat pentru a da compusul din titlu pur (20 mg, randament 49%). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

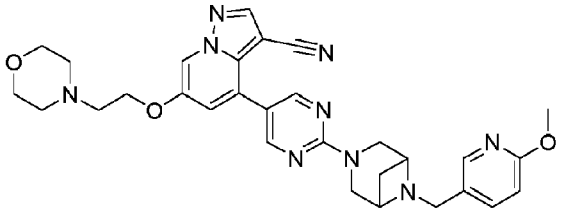
Exemplul 554



4-(2-(6-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 5-cloro-6-metoxinicotinaldehidă (59,56 mg, 0,3471 mmol), 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P117;** 31 mg, 0,069 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (147,1 mg, 0,6943 mmol) in DCM (694,3 µL) a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in EtOAc cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (15,19 mg, randament 35%). MS (apci) m/z = 602,3 (M+H).

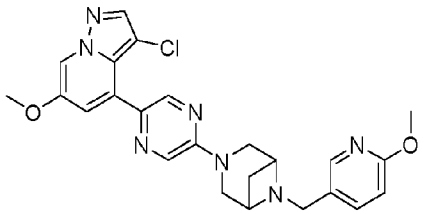
Exemplul 555



4-(2-(6-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Un amestec de 6-metoxinicotinaldehidă (47,6 mg, 0,347 mmol), 4-(2-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Intermediar P117;** 31 mg, 0,069 mmol) şi $NaBH(AcO)_3$ (147 mg, 0,694 mmol) in DCM (694 µL) a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost purificat direct prin cromatografie pe silice (utilizand 0-10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent) pentru a da compusul din titlu pur (7,37 mg, randament 19%). MS (apci) m/z = 568,3 (M+H).

Exemplul 556

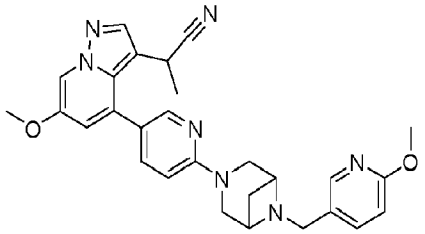


3-(5-(3-Cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan

Un amestec de 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridină (**Intermediar P98;** 75 mg, 0,24 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R25**; 108 mg, 0,16 mmol), X-phos (15 mg, 0,032 mmol) şi $Pd_2(dba)_3$ (7,4 mg, 0,0081 mmol) în dioxan (810 µL) a fost tratat cu $K_3PO_{4(aq)}$ 2 M (243 µL, 0,49 mmol). Amestecul a fost barbotat cu $Ar_{(g)}$, şi apoi vasul de reacţie a fost etanşat. Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la 80 °C. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM şi extras secvenţial cu apă şi saramură.

Extractele organice au fost uscate pe $Na_2SO_{4(s)}$ anhidru, filtrate şi concentrate in vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (utilizand 10% MeOH in DCM cu 0,1% NH_4OH ca gradient de eluent). Fracţiunile conţinând produsul dorit au fost concentrate în vid, şi reziduul a fost triturat cu DCM (0,5 mL) şi pentan (1 mL). Precipitatul a fost colectat prin filtrare, şi uscat în vid pentru a da compusul din titlu pur (10 mg, randament 13%). MS (apci) m/z = 478,1 (M+H).

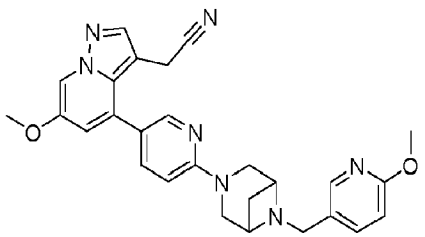
Exemplul 557



2-(6-Metoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propannitril

Un amestec de 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propannitril (**Intermediar P120;** 33 mg, 0,12 mmol), 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R28;** 42 mg, 0,099 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,0099 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (250 µL, 0,50 mmol) în dioxan (1 mL) a fost agitat timp de 15 h la 80 °C. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 0-30% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent), convertit la baza liberă cu $NaHCO_3$ (aq) saturat, extras cu DCM şi concentrat pentru a furniza compusul din titlu pur (33 mg, randament 67%). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

Exemplul 558



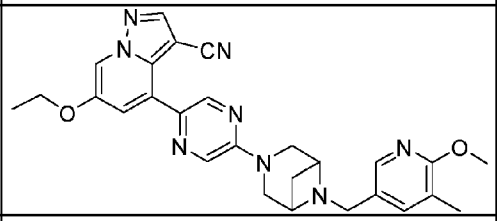
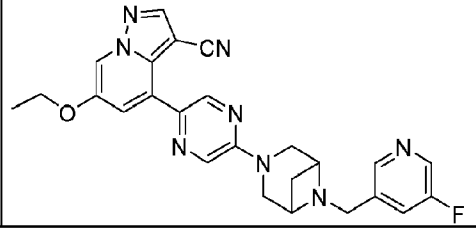
2-(6-Metoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetonitril

Un amestec de 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetonitril (**Intermediar P122;** 32 mg, 0,12 mmol), 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan (**Intermediar R28;** 42 mg, 0,099 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,0099 mmol) şi $Na_2CO_{3(aq)}$ 2 M (250 µL, 0,50 mmol) în dioxan (1 mL) a fost agitat timp de 15 h la 80 °C. Amestecul de reacţie a fost concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 (utilizând 0-30% ACN în apă cu 0,1% TFA ca gradient de eluent), convertit la baza liberă cu $NaHCO_3$ (aq) saturat, extras cu DCM şi concentrat pentru a furniza compusul din titlu pur (36 mg, randament 75%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

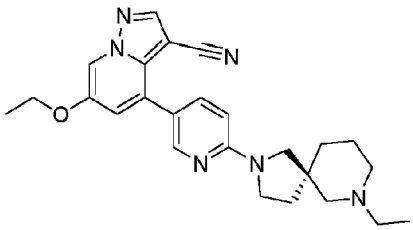
Compuşii din Tabelul **HH** au fost preparaţi utilizând o metodă similară cu cea descrisă în sinteza de 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 544**), inlocuind 5-fluoro-6-metoxinicotininaldehida cu aldehida adecvată.

Tabelul HH

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS apci (m/z)
559		6-etoxi-4-(5-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	497,2 (M+H)

Ex #	Structură	Denumire chimică	MS apci (m/z)
			
560		6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril	471,2 (M+H)

Exemplul 561



(R)-6-Etoxi-4-(6-(7-etil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril

Compusul a fost preparat utilizand o metodă similară cu cea descrisă în sinteza de (R)-6-etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (**Exemplul 528**), înlocuind formaldehida cu acetaldehidă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă (5 până la 45% ACN în apă cu 0,1% TFA) urmată de alcalinizare la baza liberă cu $NaHCO_3$ (sat.) pentru a da produsul din titlu ca solid (3,9 mg, randament 29%). MS (apci) m/z = 431,3 (M+H).

Abrevieri:

18-Coroană-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)
BF_3•Et_2O	Trifluorură de bor dietil eterată
Boc	grupare carboxilat de *terț*-butil
Boc-anhidridă	di-dicarbonat de di-*terț*-butil
n-BuLi	n-butillitiu sau 1-butillitiu
s-BuOH	*sec*-Butanol sau 2-Butanol
t-BuOH	*terț*-Butanol sau 2-Metilpropan-2-ol
CuI	Iodură de cupru (I)
$Cu(OAc)_2$	Diacetat de cupru (II)
d	zi, zile
DBU	1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-enă
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
DMP	Dess-MartinPeriodinan; 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-onă
DMSO	Dimetilsulfoxid
dioxan	1,4-Dioxan
EDC-HCl	Clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă
Et_2O	Dietil eter
EtOAc	Acetat de etil
EtOH	Etanol
eq	echivalent
GF/F hartie	hârtie de filtru GF/F microfibră de sticlă
h	oră, ore
HATU	Hexafluorofosfat de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu 3-oxid sau Hexafluorofosfat de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu
HBTU	Hexafluorofosfat de 3-[bis(dimetilamino)metiliumil]-3*H*-benzotriazol-1-oxid sau hexafluorofosfat de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroni
HOAc	Acid acetic
iPrOH	Izopropanol
i-PrMgCl	Clorură de izopropil magneziu
KOAc	Acetat de potasiu
LCMS	Cromatografie de lichide-spectrometrie de masă
LiHMDS	Hexametildisilazidă de litiu
MeOH	Metanol
$Me_4N(AcO)_3BH$	Triacetoxiborohidrură de tetrametilamoniu
min	minut, minute
MsCl	Clorură de metansulfonil
MSH	o-(Mesitilsulfonil)hidroxilamină
MTBE	Metil eter
NCS	N-Clorosuccinimidă
NBS	N-Bromosuccinimidă
NIS	N-Iodosuccinimidă
$NaBH(AcO)_3$	Triacetoxiborohidrură de sodiu
NH_4OAc	Acetat de amoniu
10% Pd/C	Paladiu 10 % g/g (uscat), carbon activ, umed, Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzilidenaceton)dipaladiu (0)
$PdCl_2(dppp)•CH_2Cl_2$	Complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) cu diclorometan
$Pd_2(dba)_3•CHCl_3$	Complex tri(dibenzilidenaceton)dipaladiu (0) cloroform
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Paladiu(II)bis(trifenilfosfin) diclorură,
PPh_3	Trifenilfosfină
P1-HCO_3 răşină	Stratosfere MP-HCO_3
PPTS	*p*-Toluensulfonat de piridiniu
PS frit	Fază separatoare Biotage® „Isolute® “
PS hartie	Fază separatoare hârtie de filtru tratată cu silicon Whatman®
PVDF (0,45 µm) disc	Membrană din poliviniliden difluorură cu dimensiunea porilor 0,45-microni
rt	Temperatura camerei
TBAF	Fluorură de tetra-n-butilamoniu
TEA	Trietilamină
Tf-O-Tf	Anhidridă trifluorometansulfonică
TFA	Acid trifluoroacetic
THF	Tetrahidrofuran
TMSCN	Cianură de trimetilsilil
Trifosgen	(bis(Triclorometil)carbonat
TsCl	Clorură de 4-toluensulfonil
X-Phos	Diciclohexil(2',4',6'-triizopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină

LISTĂ DE SECVENȚE

<110> Matrice BioFarma, Inc.
<120> COMPUŞI PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINĂ SUBSTITUITĂ CA INHIBITORI AI KINAZEI RET
<130> 40449-0062WO1
<150> 62/406.252
<151> 2017-10-10
<150> 62/447.850
<151> 2017-01-18
<150> 62/491.164
<151> 2017-04-27
<150> 62/554.817
<151> 2017-09-06
<150> 62/566.093
<151> 2017-09-29
<160> 1
<170> versiune Patentln 3.5
<210> 1
<211> 1114
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

```
Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
            20                  25                  30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
        35                  40                  45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
    50                  55                  60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65                  70                  75                  80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
                85                  90                  95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
            100                 105                 110
```

```
Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
        115                 120                 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
    130                 135                 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145                 150                 155                 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
                165                 170                 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
            180                 185                 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
        195                 200                 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
    210                 215                 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
225                 230                 235                 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
                245                 250                 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
            260                 265                 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
        275                 280                 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
    290                 295                 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305                 310                 315                 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
                325                 330                 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
            340                 345                 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
        355                 360                 365
```

```
Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
    370                 375                 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385                 390                 395                 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
                405                 410                 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
            420                 425                 430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
        435                 440                 445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
    450                 455                 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465                 470                 475                 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
                485                 490                 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
            500                 505                 510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
        515                 520                 525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
    530                 535                 540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545                 550                 555                 560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
                565                 570                 575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
            580                 585                 590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
        595                 600                 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
    610                 615                 620
```

```
Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625                 630                 635                 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
                645                 650                 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
            660                 665                 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
        675                 680                 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
    690                 695                 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705                 710                 715                 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
                725                 730                 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
            740                 745                 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
        755                 760                 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
    770                 775                 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785                 790                 795                 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
                805                 810                 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
            820                 825                 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
        835                 840                 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
    850                 855                 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
```

865 870 875 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met
995 1000 1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro
1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr
1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro
1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn
1055 1060 1065

Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr
1070 1075 1080

Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn
1085 1090 1095

Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp
1100 1105 1110

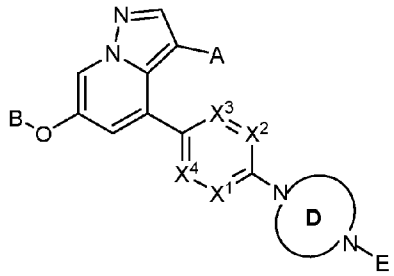
Ser

(56) Referinţe bibliografice citate in raportul de documentare:

- US-A1- 2012 277 247

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula I:



I

şi săruri acceptabile farmaceutic şi solvaţi ai acestuia, în care:

X^1, X^2, X^3 şi X^4 sunt in mod independent CH, CF, CCH_3 sau N, in care zero, unu sau doi dintre X^1, X^2, X^3 şi X^4 este N;

A este H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, ciclopropil, -CH_2CN sau -$CH(CN)CH_3$;

B este

(a) hidrogen,

(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,

(c) hidroxialchil C2-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor sau un inel cicloalchiliden C3-C6,

(d) dihidroxialchil C3-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6,

(e) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,

(f) (R^1R^2N)alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH şi în care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);

(g) $hetAr^1$-alchil C1-C3-, in care $hetAr^1$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S şi este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi alchil C1-C6 selectaţi în mod independent;

(h) (cicloalchil C3-C6)alchil C1-C3-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,

(i) ($hetCic^a$)alchil C3-C6-,

(j) $hetCic^a$-;

(k) cicloalchil C3-C6-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu OH,

(l) (alchil C1-C4)C(=O)O-alchil C1-C6-, în care fiecare din porţiunile alchil C1-C4 şi alchil C1-C6 este opţional şi independent substituită cu 1-3 fluor, sau

(m) (R^1R^2N)C(=O)alchil C1-C6-, in care R^1 şi R^2 sunt in mod independent H sau alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor);

$hetCic^a$- este un inel heterociclic cu 4-6 membri care are 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O şi substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alchil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- şi fluoro, sau în care $hetCic^a$ este substituit cu oxo;

Inelul D este (i) un inel heterociclic saturat de 4-7 membri care are doi atomi de azot in inel, (ii) un inel heterociclic in punte cu 7-9 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional avand un al treilea heteroatom in inel care este oxigen, (iii) un inel heterospirociclic cu 7-11 membri, saturat, avand doi atomi de azot in inel, sau (iv) un inel heterociclic fuzionat biciclic cu 9-10 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel, în care fiecare din inelele menţionate este

substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo;

E este

(a) hidrogen,

(b) alchil C1-C6 substituit opţional cu 1-3 fluor,

(c) (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- substituit opţional cu 1-3 fluor,

(d) (alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu 1-3 fluor sau cu un substituent R^gR^hN- in care R^g şi R^h sunt in mod independent H sau alchil C1-C6,

(e) (hidroxialchil C2-C6)C(=O)- substituit opţional cu 1-3 fluor,

(f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,

(g) (cicloalchil C3-C6)C(=O)-, în care cicloalchilul menţionat este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alchil C1-C6, alcoxi C1-C6, OH, şi (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6-, sau cicloalchilul menţionat este substituit cu un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi in inel selectaţi în mod independent dintre N şi O,

(h) Ar^1alchil C1-C6-,

(i) Ar^1(alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mR^nN- sau R^mR^nN-CH_2- in care fiecare R^m şi R^n este in mod independent H sau alchil C1-C6,

(j) $hetAr^2$alchil C1-C6-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor,

(k) $hetAr^2$(alchil C1-C6)C(=O)-, în care porţiunea alchil menţionată este substituită opţional cu OH, hidroxialchil C1-C6- sau alcoxi C1-C6,

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

(m) $hetCic^1C(=O)$-,

(n) $hetCic^1$alchil C1-C6-,

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

(p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$-,

(q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-,

(r) (alchil C1-C6)SO_2-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor,

(s) Ar^1SO_2-,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

(u) N-(alchil C1-C6)piridinonil,

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

(w) Ar^1O-C(=O)-,

(x) (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C6)C(=O)-,

(y) (cicloalchil C3-C6)(alchil C1-C6)SO_2-, în care porţiunea alchil este substituită opţional cu 1-3 fluor,

(z) Ar^1(alchil C1-C6)SO_2-,

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

(bb) $hetCic^1CH_2C(=O)$-,

(cc) $hetAr^2$, sau

(dd) cicloalchil C3-C6;

Ar^1 este fenil substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, (R^pR^qN)alcoxi C1-C6- in care R^p şi R^q sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, şi $(hetAr^a)$alchil C1-C6- in care $hetAr^a$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-2 atomi de azot in inel, sau Ar^1 este un inel fenil fuzionat la un inel heterociclic cu 5-6 membri avand 1-2 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N şi O;

$hetAr^2$ este un inel heteroaril cu 5-6 membri avand 1-3 heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S sau un inel heteroaril biciclic cu 9-10 membri avand 1-3 atomi de azot in inel, in care $hetAr^2$ este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent din grupul constand din halogen, CN, alchil C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), alcoxi C1-C6 (substituit opţional cu 1-3 fluor), (alcoxi C1-C6)alchil C1-C6- (substituit opţional cu 1-3 fluor), R^eR^fN- in care R^e şi R^f sunt in mod independent H sau alchil C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- şi cicloalchil C3-C6;

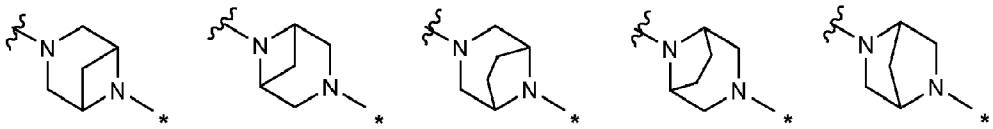
$hetCic^1$ este un inel heterociclic saturat cu 4-6 membri avand 1-2 heteroatomi in inel selectaţi în mod independent dintre N, O şi S în care respectivul inel heterociclic este substituit opţional cu unul sau mai mulţi substituenţi selectaţi în mod independent dintre alcoxi C1-C6 şi halogen;

R^3 este H sau alchil C1-C6; şi

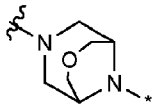
R^4 este alchil C1-C6.

2. Un compus in conformitate cu revendicarea 1, in care Inelul D este un inel heterociclic cu punte, cu 7-8 membri, saturat, având doi atomi de azot în inel şi opţional având un al treilea heteroatom în inel care este oxigen, în care inelul menţionat este substituit opţional cu (a) una până la patru grupări selectate în mod independent dintre halogen, OH, alchil C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, sau alcoxi C1-C3 care este substituit opţional cu 1-3 fluor, (b) un inel cicloalchiliden C3-C6, sau (c) o grupare oxo.

3. Un compus in conformitate cu revendicarea 2, in care Inelul D este

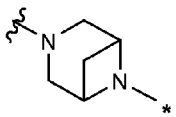


sau



în care linia ondulată indică punctul de ataşare al inelului D la inelul cuprinzând X^1, X^2, X^3 şi X^4, şi asteriscul indică punctul de ataşare la E.

4. Un compus in conformitate cu revendicarea 3, in care inelul D este



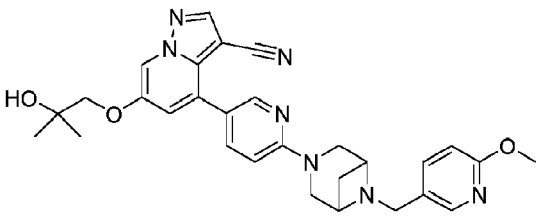
5. Un compus in conformitate cu oricare dintre revendicările 1-4, in care B este hidroxialchil C2-C6- în care porţiunea alchil este substituită opţional cu un inel cicloalchiliden C3-C6.

6. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-4, in care B este (hetCic[a])alchil C3-C6-.

7. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-6, in care X^1 este N, şi X^2, X^3 şi X^4 sunt CH.

8. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-7, in care A este CN.

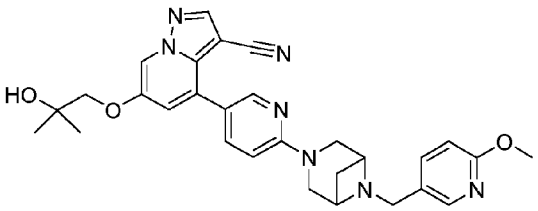
9. Un compus in conformitate cu revendicarea 1 care este



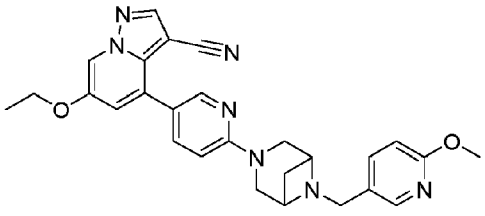
,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10. Compusul in conformitate cu revendicarea 9, care este



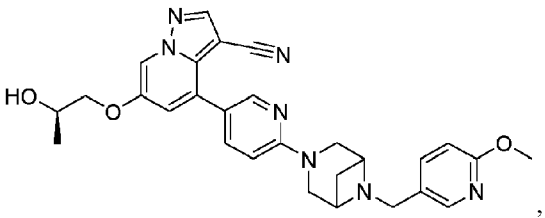
11. Un compus in conformitate cu revendicarea 1 care este



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

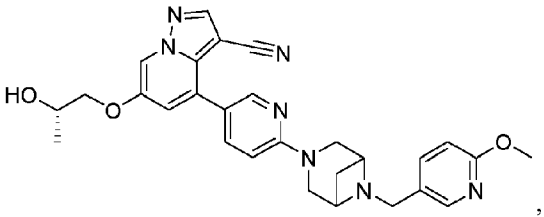
12. Un compus in conformitate cu revendicarea 1 care este



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

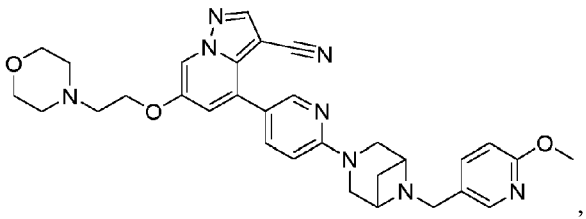
13. Un compus in conformitate cu revendicarea 1 care este



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

14. Un compus in conformitate cu revendicarea 1 care este



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15. O compoziţie farmaceutică, cuprinzând un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-14, in amestec cu un diluant sau un purtător acceptabil farmaceutic.

16. Un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, conform oricăreia dintre revendicările 1-14 pentru utilizare in tratarea cancerului.

17. Compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 16, in care cancerul este Cancer asociat cu RET.

18. Compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 17, in care cancerul asociat cu RET este un cancer avand o dereglare intr-o genă RET, o protein kinază RET, sau o expresie sau activitate sau nivel a oricăreia dintre acestea.

19. Compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 17-18, in care cancerul asociat cu RET este selectat din grupul

constand din: cancer pulmonar, cancer tiroidian papilar, cancer tiroidian medular, cancer tiroidian diferenţiat, cancer tiroidian recurent, cancer tiroidian diferenţiat refractar, neoplazie endocrină multiplă de tip 2A sau 2B (MEN2A sau respectiv MEN2B), feocromocitom, hiperplazie paratiroidiană, cancer la san, cancer colorectal, carcinom papilar cu celule renale, ganglioneuromatoză a mucoasei gastroenterice, şi cancer de col uterin.

20. Compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare in conformitate cu revendicarea 19, in care cancerul pulmonar este cancer pulmonar de fuziune RET sau cancerul este cancer tiroidian medular.

21. Compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în conformitate cu revendicarea 19, in care cancerul pulmonar este carcinom pulmonar cu celule mici, cancer pulmonar non-microcelular, carcinom pulmonar al celulelor bronhiolare, sau adenocarcinom pulmonar.

22. Compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 16-21, formulat pentru administrare orală.