

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 194**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2018** **PCT/US2018/014279**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2018** **WO18136661**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2018** **E 18703149 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3571203**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirazina sustituida como inhibidores de la cinasa RET**

30 Prioridad:

18.01.2017 US 201762447862 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.09.2023

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**ANDREWS, STEVEN W.;
BLAKE, JAMES F.;
HAAS, JULIA;
JIANG, YUTONG;
KOLAKOWSKI, GABRIELLE;
MORENO, DAVID;
REN, LI y
WALLS, SHANE M.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 948 194 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirazina sustituida como inhibidores de la cinasa RET

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad respecto a la Solicitud Provisional de los EE.UU. con n.º de serie 62/447.862, presentada el 18 de enero de 2017.

10 Antecedentes

La presente divulgación se refiere a compuestos novedosos que presentan inhibición de la cinasa reordenada durante la transfección (RET), a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para fabricar los compuestos y a los compuestos para su uso en terapia. Más particularmente, se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirazina sustituida para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades que pueden tratarse con un inhibidor de la cinasa RET, incluyendo las enfermedades y trastornos asociados a RET.

RET es un receptor transmembrana de paso único que pertenece a la superfamilia de las tirosina cinasas que es necesario para el desarrollo, la maduración y el mantenimiento normales de varios tejidos y tipos celulares (Mulligan, L. M., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186). La porción extracelular de la cinasa RET contiene cuatro repeticiones de tipo cadherina dependientes de calcio implicadas en la unión del ligando y una región yuxtamembrana rica en cisteína necesaria para el plegamiento correcto del dominio extracelular RET, mientras que la porción citoplasmática del receptor incluye dos subdominios tirosina cinasa.

La señalización de RET está mediada por la unión de un grupo de proteínas solubles de los ligandos de la familia (GFL) del factor neurotrófico derivado de la estirpe de células gliales (GDNF), que también incluye neurturina (NTRN), artemina (ARTN) y persefina (PSPN) (Arighi *et al.*, Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16, 441-67). A diferencia de otras tirosina cinasas receptoras, la RET no se une directamente a los GFL y requiere un co-receptor adicional: es decir, uno de los cuatro miembros de la familia del receptor- α (GFR α) de la familia de los GDNF, que están unidos a la superficie celular mediante una unión glucosilfosfatidilinositol. Los GFL y los miembros de la familia de GFR α forman complejos binarios que a su vez se unen a RET y la reclutan en subdominios de membrana ricos en colesterol, que se conocen como balsas de lípidos, donde se produce la señalización de RET.

Tras la unión del complejo ligando-co-receptor, la dimerización y autofosforilación de RET en los residuos de tirosina intracelulares recluta proteínas adaptadoras y de señalización para estimular múltiples vías corriente abajo. La unión de proteínas adaptadoras a estos sitios de acoplamiento conduce a la activación de las vías de señalización Ras-MAPK y PI3K-Akt/mTOR o al reclutamiento de la familia CBL de ubiquitina ligasas que actúa en la regulación negativa de las funciones mediadas por RET.

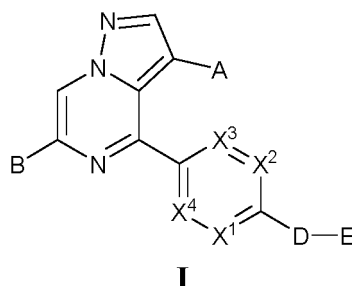
La expresión y/o actividad aberrante de RET se han demostrado en diferentes tipos de cáncer y en trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable (SII).

El documento WO 2016/090285 describe 4,6-pirazolo[1,5-a]pirazinas sustituidas como inhibidores de la cinasa janus.

45 Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos de pirazolo[1,5-a]pirazina sustituida son inhibidores de la cinasa RET, para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

50 En consecuencia, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula I:



55 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, B, D, E, X¹, X², X³ y X⁴ son como se define en el presente documento.

En el presente documento también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

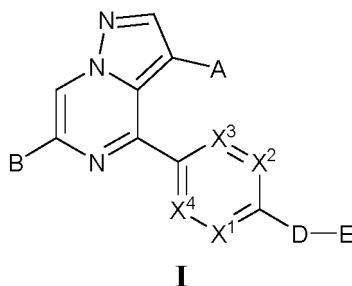
- 5 En el presente documento también se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un paciente.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos y expresiones técnicas y científicas utilizadas en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido normalmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. En el presente documento se describen métodos y materiales para su uso en la presente invención; también pueden usarse otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y los ejemplos son ilustrativos. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones, prevalecerá.

- 15 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras, y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

- 20 En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 25 X¹ es N;
X² es CH;
X³ es CH;
X⁴ es CH;
30 A es H, Cl o CN;
B es hetAr¹;
hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alquil C1-C6-SO₂)alquil C1-C6-, hetCic^a y hetCic^aalquilo C1-C6;
35 hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, di(alquil C1-C3)NCH₂C(=O)-, (alcoxi C1-C6)C(=O)- o (alcoxi C1-C6)CH₂C(=O)-;
D es hetCic¹ o hetCic²;
40 hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), y OH, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un grupo oxo;
45 hetCic² es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3;
E es
50 (i) (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con R'R "N- o R'R "NCH₂- en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C6,
(r) hetCic⁴C(=O)-,
55 (p) Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido

con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C3- en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6,

(oo) hetAr²alquil C1-C6-,

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), CN, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y RⁱR^jN, donde Rⁱ y R^j se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C6;

hetAr² es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo (C3-C6), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, CN, OH y R'R "N-donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C3;

hetCic⁴ es (a) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde dicho S está opcionalmente oxidado a SO₂, (b) un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, (c) un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 6-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes alquilo C1-C6, o (d) un anillo heterocíclico espirocíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, el donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, cicloalquilo (C3-C6), (alquil C1-C6)C(=O)-, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6.

Como se usa en el presente documento, la palabra "un/uno" antes de un sustantivo representa uno o más del sustantivo particular. Por ejemplo, la expresión "una célula" representa "una o más células".

Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente normalmente se cita antes del grupo al que está unido. Por ejemplo, el grupo metoxietilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente metoxi.

El término "halógeno" significa -F (en ocasiones denominado en el presente documento "fluoro" o "fluoros"), -Cl, -Br y -I.

La expresión "anillo azacíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo heterocíclico saturado que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo.

Las expresiones "alquilo C1-C3" y "alquilo C1-C6", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a tres o de uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo y hexilo. Un alquilo C1-C3 o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros incluye fluorometilo, 3-fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, 2,2-fluorometilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

Las expresiones "alcoxi C1-C3", "alcoxi C1-C4" y "alcoxi C1-C6", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a tres, de uno a cuatro o de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

La expresión "(alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo (alcoxi C1-C6) como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoximetilo (CH₃OCH₂-) y metoxietilo (CH₃OCH₂CH₂-).

La expresión "hidroxialquilo C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo.

La expresión "hidroxi-alcoxi C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono

está sustituido con un grupo hidroxilo.

La expresión "(alcoxi C1-C6)hidroxialquilo C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidroxilo (alquilo C1-C6), como se define en el presente documento, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alcoxi C1-C6 como se define en el presente documento.

La expresión "Cic¹(alquilo C1-C6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros.

La expresión "Cic¹(alquilo C1-C6)C(=O)-" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (alquilo C1-C6)C(=O)-, en donde el alquilo C1-C6 es un radical monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono y en donde uno de los átomos de carbono de la porción alquilo C1-C6 está sustituido con un grupo cicloalquilo C3-C6.

La expresión "Ar²alquilo C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6, como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono de la porción alquilo está sustituido con Ar².

La expresión "(Ar²)hidroxilo alquilo C2-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidroxialquilo C1-C6, como se define en el presente documento, en donde uno de los átomos de carbono de la porción alquilo está sustituido con Ar².

La expresión "Ar²(alquil C1-C6)C(=O)-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquil C1-C6(C=O)- en donde la porción alquilo C1-C6 es un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a tres átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con Ar².

La expresión "(hetAr²)hidroxilo alquilo C2-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidroxialquilo C2-C6, como se define en el presente documento, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con hetAr².

La expresión "hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6(C=O)- en donde la porción alquilo C1-C6 es un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a tres átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con hetAr².

La expresión "R¹R²NC(=O)alquilo C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6 en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo R¹R²NC(=O)-.

La expresión "R¹R²N(alquil C1-C6)C(=O)-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquil C1-C3(C=O)-, en donde la porción alquilo C1-C6 es un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a tres átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo R¹R²N-, en donde R¹ y R² son como se definen para la Fórmula I.

La expresión "(alquil C1-C6SO₂)alquilo C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo(alquil C1-C6)SO₂- (por ejemplo, un grupo (CH₃)₂CH₂SO₂-).

La expresión "(Ar⁴SO₂)alquilo C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo (Ar⁴)SO₂-.

La expresión "anillo heterocíclico con puente", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo bicíclico, en donde dos átomos de carbono comunes no adyacentes del anillo están unidos por un puente alquilenos de 1,2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos con puente incluyen 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano y 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

La expresión "anillo espirocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que tiene dos anillos unidos por una unión espirocíclica a través de un único átomo de carbono común, en donde cada anillo es un anillo de 4-7 miembros (incluyendo el átomo de carbono común).

El término "heteroespirocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que tiene dos anillos unidos por una unión espirocíclica a través de un átomo de carbono, en donde cada anillo tiene de 4 a 6 átomos en el anillo (siendo un átomo del anillo común a ambos anillos) y en donde 1 o 2 de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N y O, a condición de que los heteroátomos no sean adyacentes. Los ejemplos incluyen 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,5-diazaespiro[3.4]octano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 6-oxa-2-

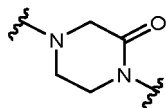
azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano, 7-oxa-2-azaespiro[4.5]decano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2,6-diazaespiro[3.5]nonano, 2,5-diazaespiro[3.5]nonano, 1,6-diazaespiro[3.4]octano, 1,7-diazaespiro[4.4]nonano, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,6-diazaespiro[4.5]decano, 1,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 1,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,8-diazaespiro[4.5]decano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,9-diazaespiro[5.5]undecano y 7-azaespiro[3.5]nonano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "anillo cicloalquilidino" se refiere a un anillo carbocíclico divalente. El sufijo "ilidino" se refiere a un radical bivalente derivado de un hidrocarburo saturado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento, se entiende que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos identificados en el presente documento por su nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de los átomos, pero que existen en equilibrio fácil y rápido, y debe entenderse que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden representarse como tautómeros diferentes,

El término "oxo", como se usa en el presente documento, significa un oxígeno unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono. Por ejemplo, un ejemplo de anillo heterocíclico que está sustituido con un grupo oxo es la estructura:



La expresión "(N-(alquil C1-C3)piridinonil)alquilo C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6, como se define en el presente documento, donde uno de los átomos de carbono de la porción alquilo está sustituido con una 2-oxo-1,2-dihidropiridina que está sustituida en el nitrógeno de piridona con 1-3 carbonos. Los ejemplos incluyen 1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En una realización, A es H.

En una realización, A es Cl.

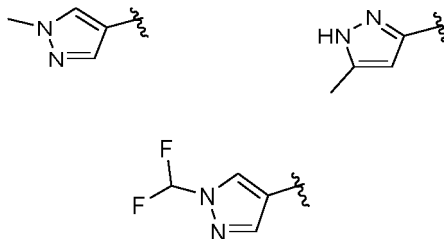
En una realización, A es CN.

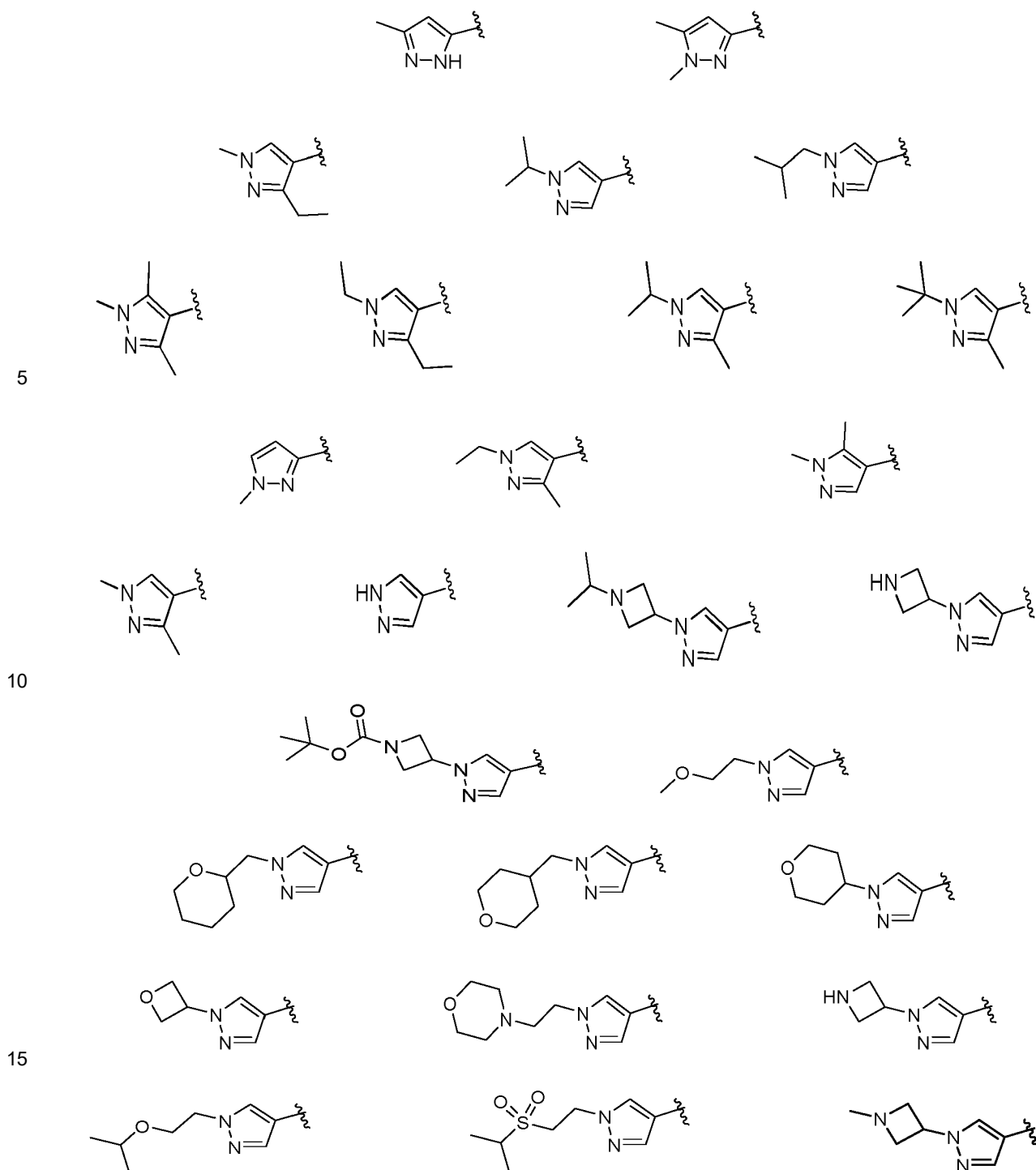
En una realización, B es hetAr¹, en donde hetAr¹ es un anillo de pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

En una realización, B es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

En una realización, B es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 seleccionados independientemente.

Los ejemplos de hetAr¹ incluyen las estructuras:



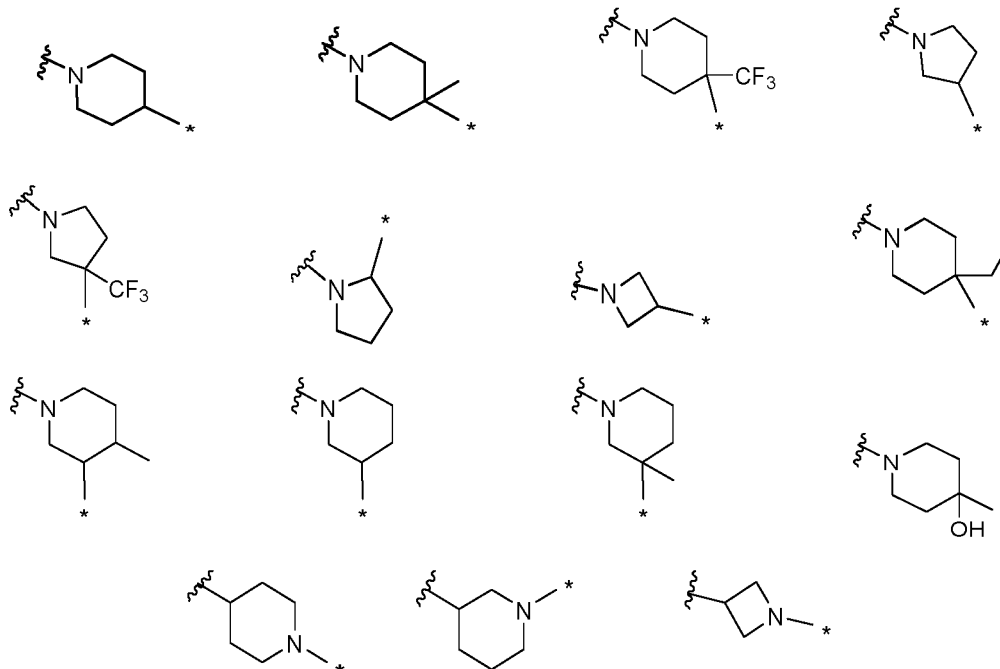


20 En una realización, D es hetCic¹ donde hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros) y OH, o el anillo heterocíclico está sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6, o el anillo heterocíclico está sustituido con un grupo oxo.

25 En una realización, hetCic¹ es un pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o azetidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros) y OH, o hetCic¹ es un anillo de piperazinilo sustituido con un anillo de cicloalquilideno C3-C6, o dicho anillo heterocíclico es un anillo de piperazinilo sustituido con un grupo oxo.

En una realización, hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C3 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros) u OH. Los ejemplos incluyen las estructuras:

5



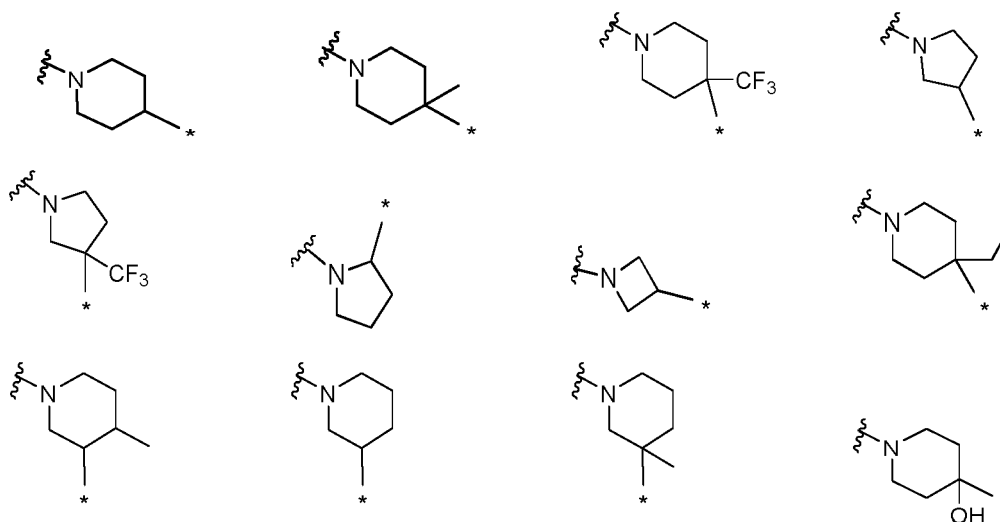
10

donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, en donde X¹, X², X³, X⁴ y E son como se definen para la Fórmula I.

15

En una realización, hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C3 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros) u OH. En una realización, hetCic¹ se representa por las estructuras:

20

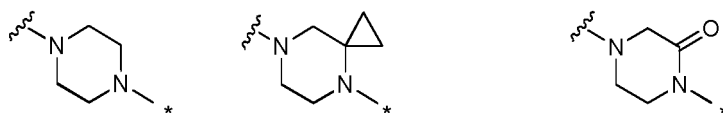


25

donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, en donde X¹, X², X³, X⁴ y E son como se definen para la Fórmula I. En una realización, E es (r) hetCic⁴C(=O)-, (oo) (hetAr²)alquil C1-C6-, donde hetCic⁴ y hetAr² son como se definen para la Fórmula I.

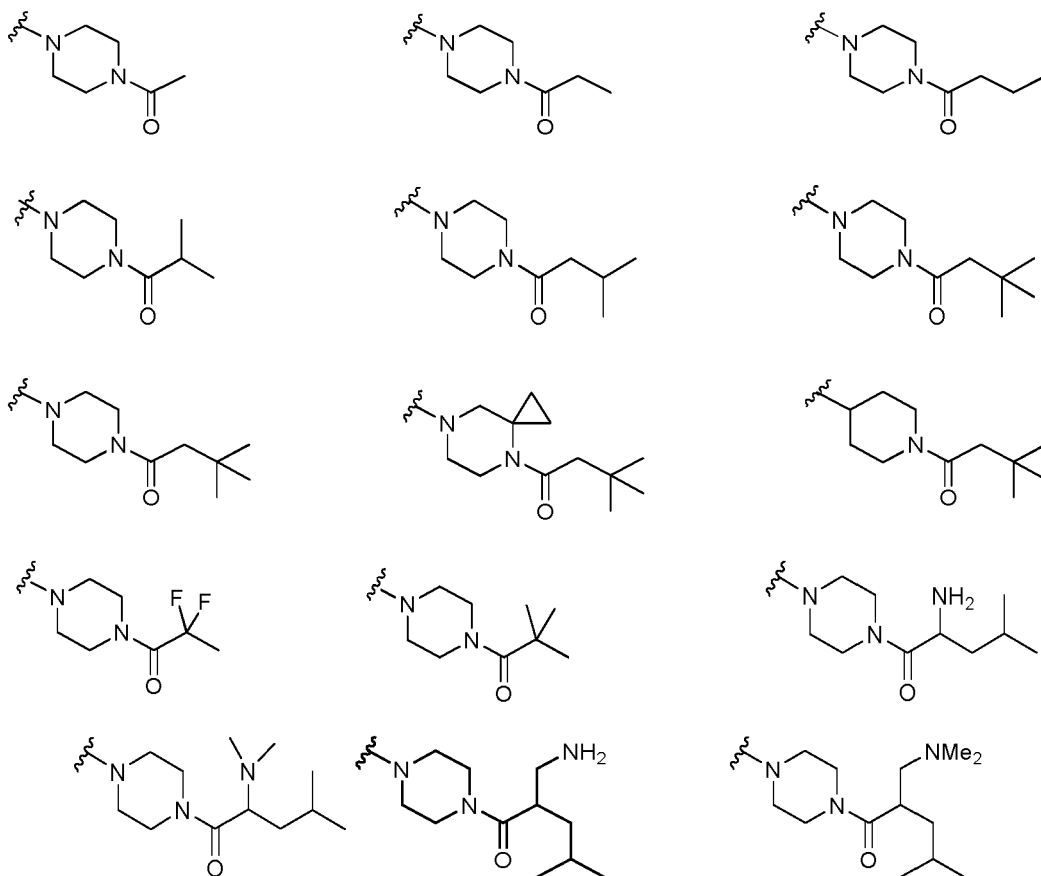
30

En una realización, hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con un anillo de cicloalquilideno C3-C6 u oxo. En una realización, hetCic¹ se representa por las estructuras:



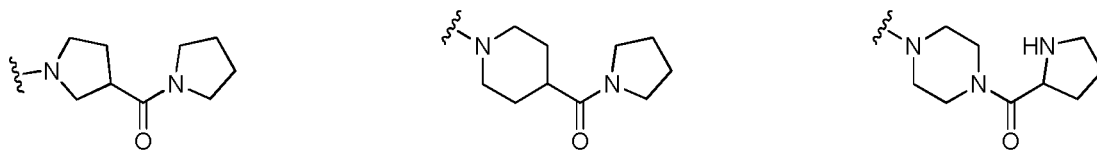
donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , donde E es como se define para la Fórmula I. En una realización, E es (i) (alquil C1-C6)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con $R'R''N$ - o $R'R''NCH_2$ - en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C1-C6, (r) $hetCic^4C(=O)$ - , (p) $Ar^2(alquil\ C1-C6)C(=O)$ - en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^eR^fN - y $(R^eR^fN)alquil\ C1-C3$ - en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, (oo) $(hetAr^2)alquil\ C1-C6$ -, donde $hetCic^4$, Ar^2 y $hetAr^2$, son como se definen para la Fórmula I.

En una realización, D es $hetCic^1$ y E es $(alquil\ C1-C6)C(=O)$ -, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con $R'R''N$ - o $R'R''NCH_2$ - en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C1-C6. En una realización, $hetCic^1$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con ciclopropilo. Los ejemplos incluyen las estructuras:

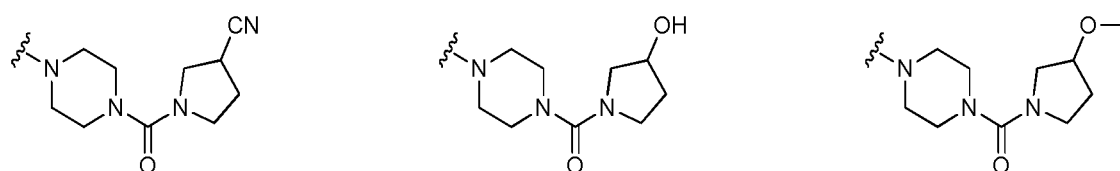
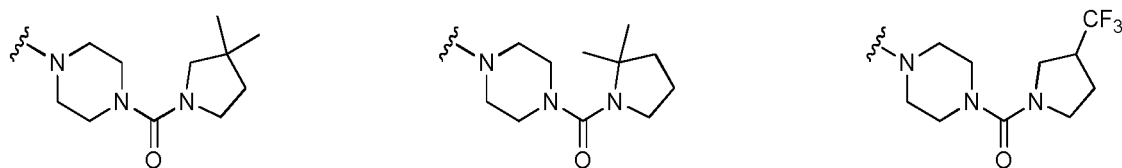


En una realización, D es $hetCic^1$ y E es $hetCic^4C(=O)$ -, donde $hetCic^4$ es como se define para la Fórmula I. En una realización, $hetCic^4$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6, $(alcoxi\ C1-C6)alquil\ C1-C6$ -, cicloalquilo (C3-C6), un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6. En una realización, el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 y $(alcoxi\ C1-C6)alquil\ C1-C6$ -. En una realización, $hetCic^1$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos cuando D es $hetCic^1$

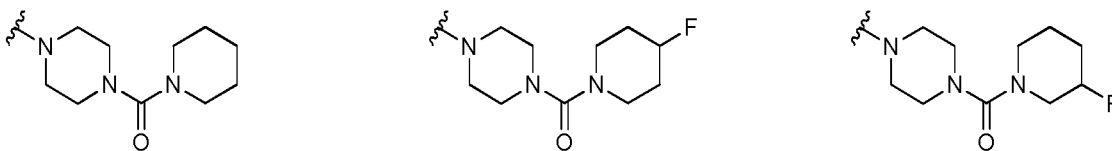
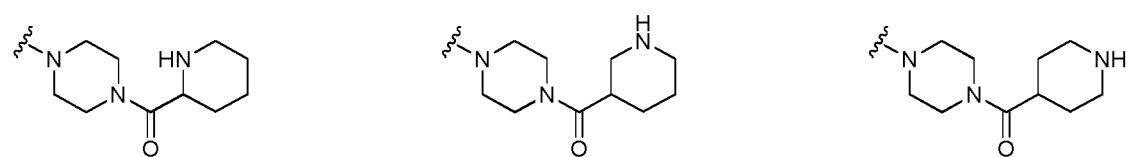
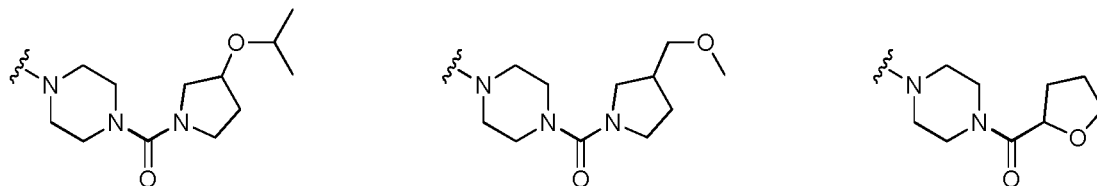
y E es hetCic⁴C(=O)- incluyen las estructuras:



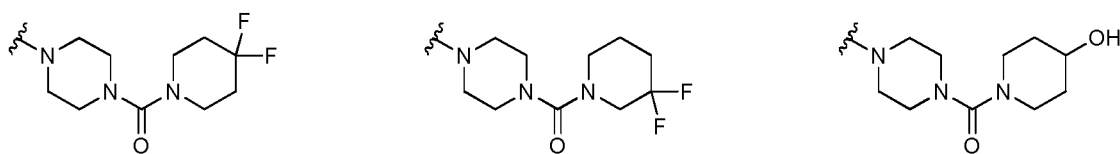
5

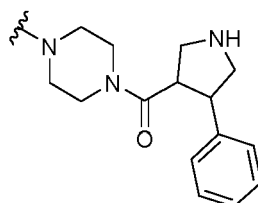
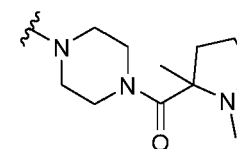
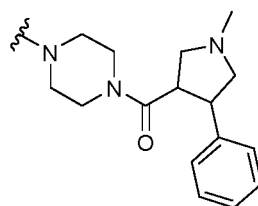
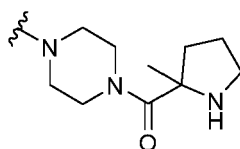
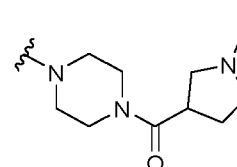
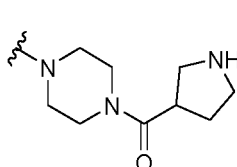
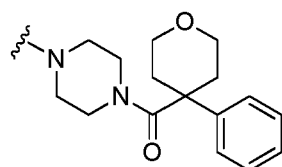
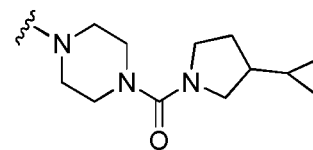
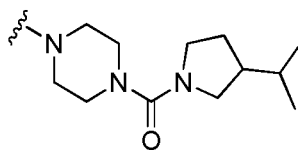
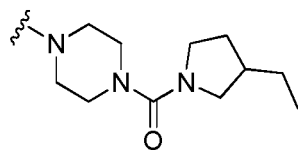
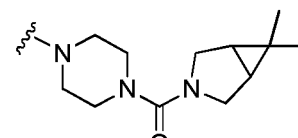
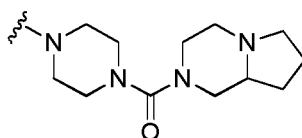
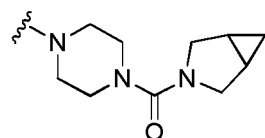
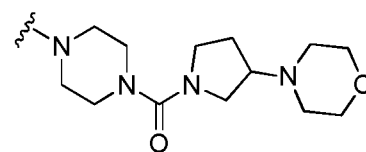
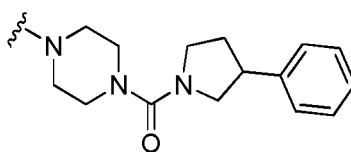
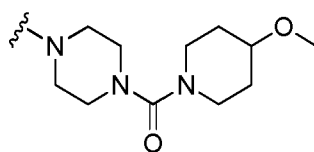
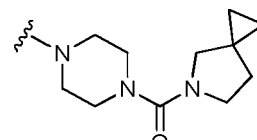
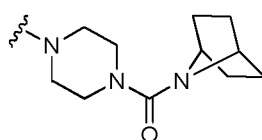
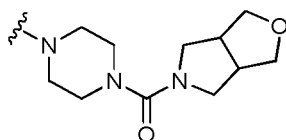
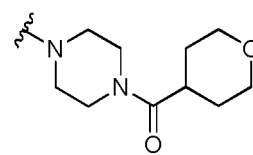
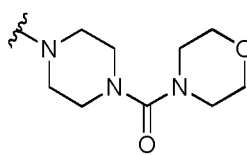
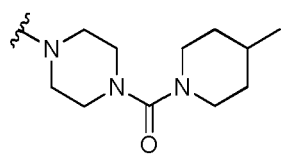


10



15

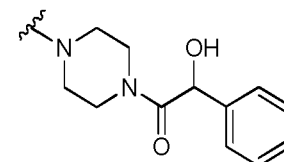
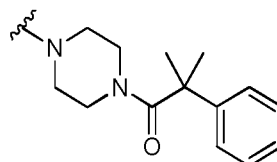
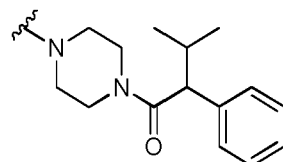
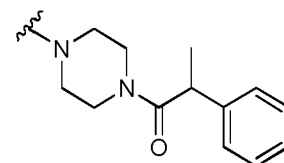
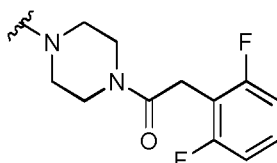
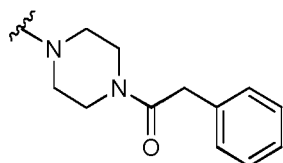




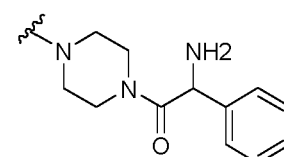
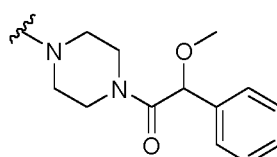
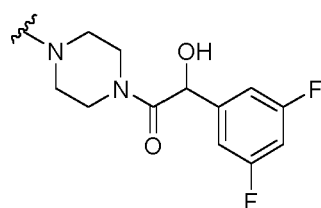
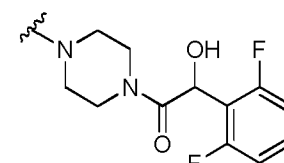
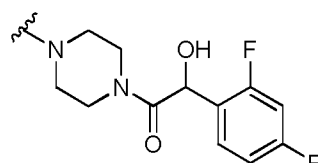
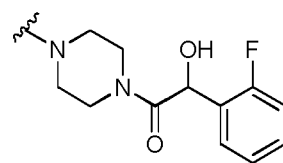
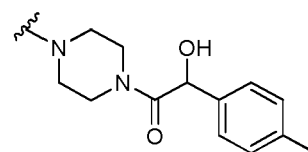
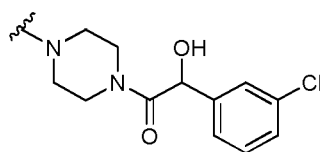
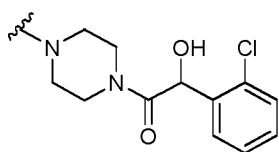
En una realización, D es hetCic¹ y E es Ar²(alquil C1-C6)C(=O)-, en donde Ar² es como se define para la Fórmula I y la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6-, alcoxi (C1-C6), R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil - C1-C6C1- en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con

alquilo C1-C6. En una realización, hetCic¹ es piperazinilo. En una realización, Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros).

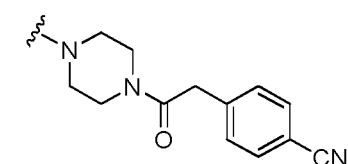
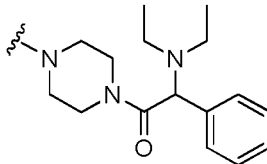
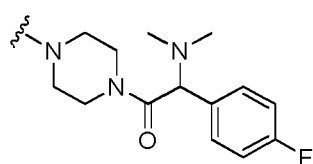
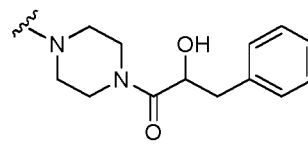
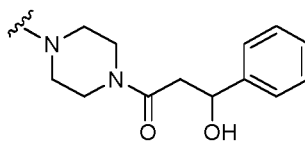
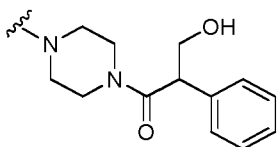
- 5 En una realización, D es hetCic¹ y E es Ar²(alquil C1-C6)C(=O)-, en donde Ar² es como se define para la Fórmula I y la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6, hidroxil alquil C1-C6-, alcoxi (C1-C6), R^eR'^fN- y (R^eR'^fN)alquil C1-C3- en donde R^e y R'^f son independientemente H o alquilo C1-C6. En una realización, hetCic¹ es un anillo de 6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos cuando D es hetCic¹ y E es Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- incluyen
- 10 las estructuras:



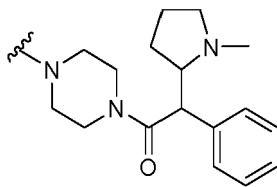
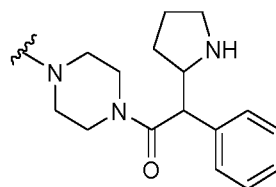
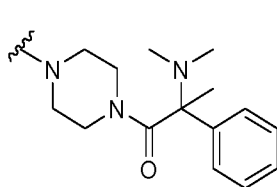
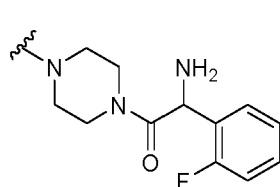
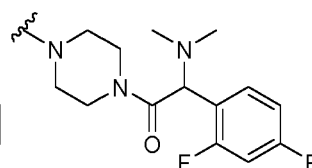
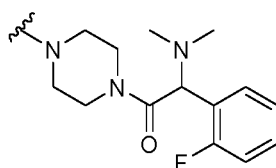
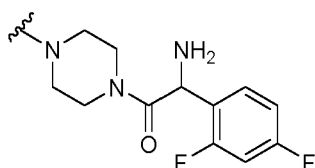
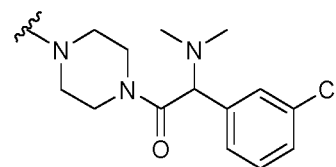
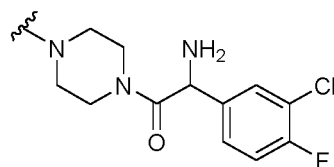
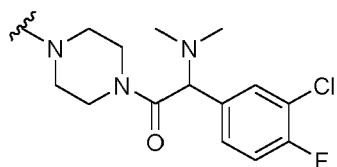
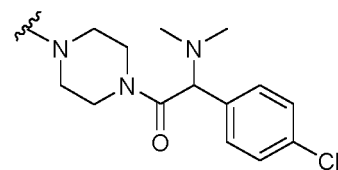
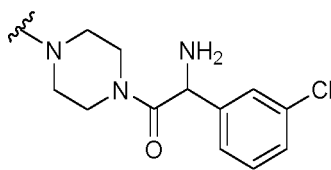
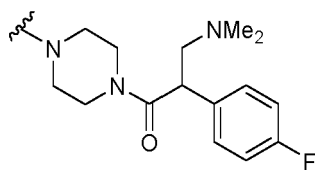
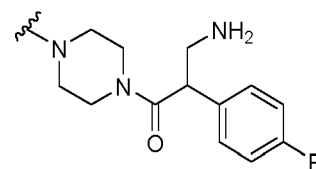
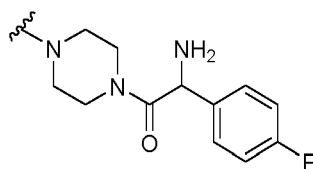
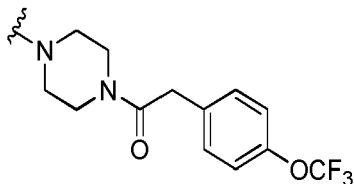
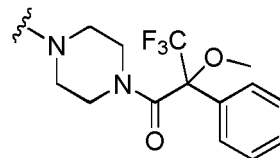
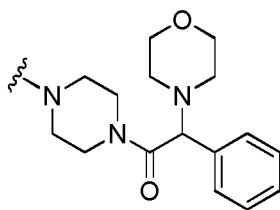
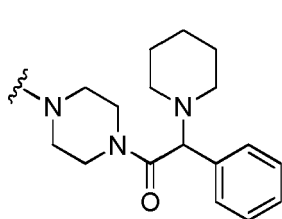
15



20



25

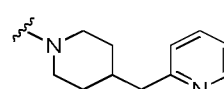
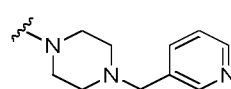
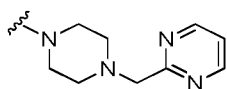
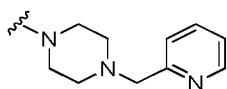


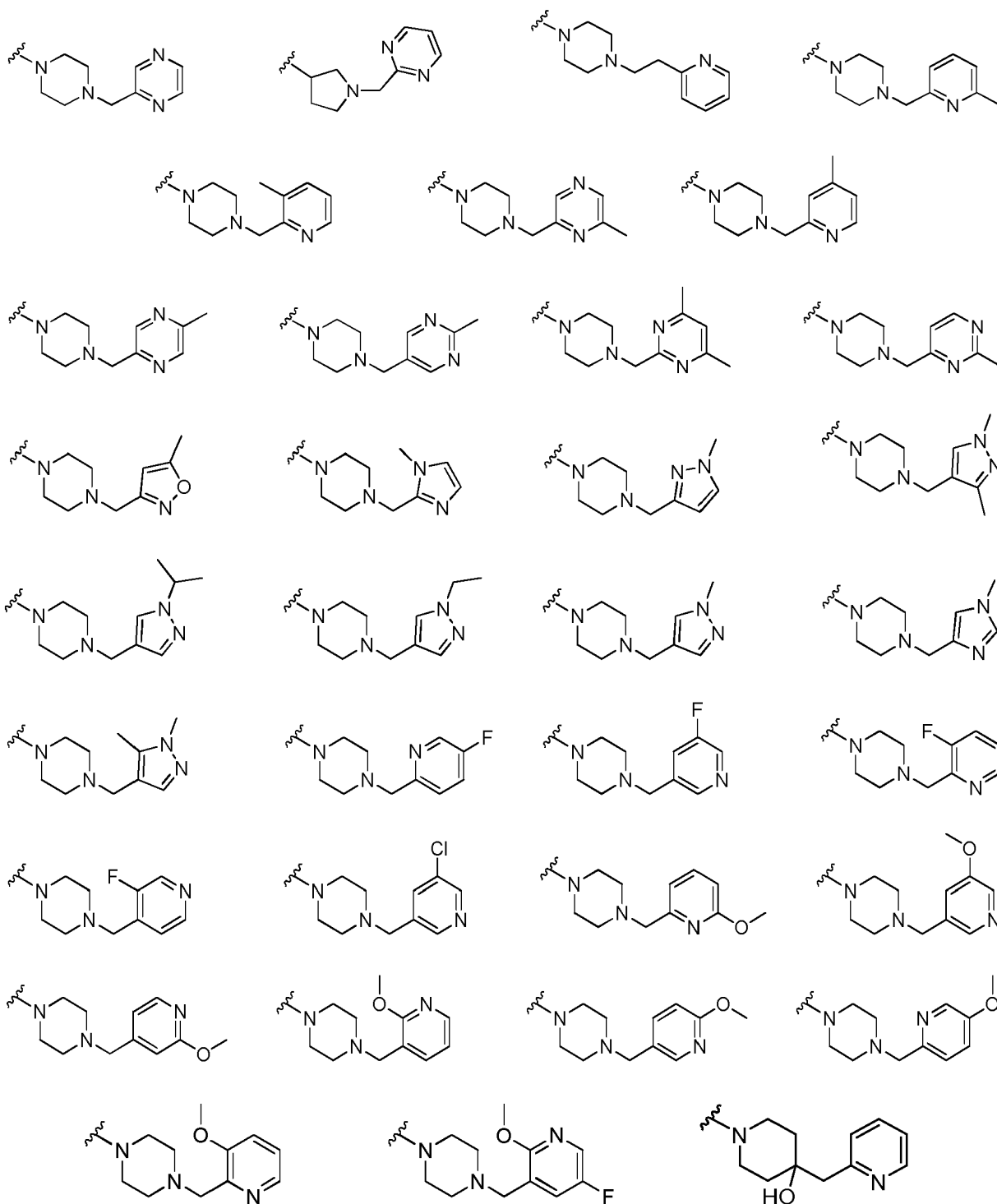
5

10

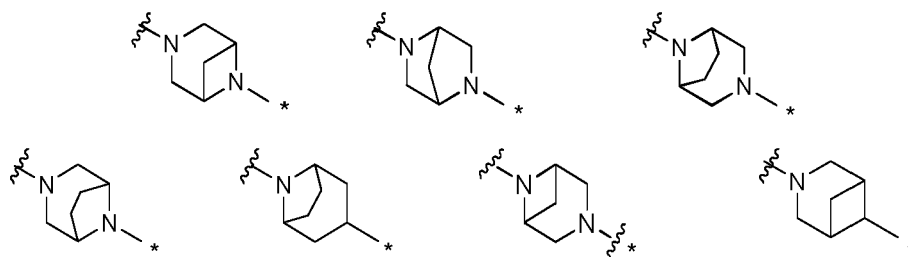
15 En una realización, D es hetCic¹ y E es (hetAr²)alquil C1-C6-, donde hetAr² es como se define para la fórmula I. En una realización, hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C3 y alcoxi C1-C3. En una realización, hetCic¹ es un anillo de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con OH. Los ejemplos cuando D es hetCic¹ y E es (hetAr²)alquil C1-C6- incluyen las estructuras:

20



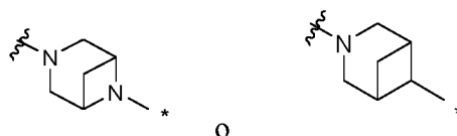


En una realización de la Fórmula I, D es hetCic^2 , donde hetCic^2 es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3. En una realización, hetCic^2 es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3. En una realización, hetCic^2 está sin sustituir. Los ejemplos de D cuando se representa por hetCic^2 incluyen las estructuras:



- 5 donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y E son como se definen para la Fórmula I.

En una realización, hetCic^2 es:



10

donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y E son como se definen para la Fórmula I.

- 15 En una realización de la Fórmula I, D es hetCic^2 y E es (i) (alquil C1-C6) $\text{C}(=\text{O})$ - opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (oo) hetAr^2 alquil C1-C6-, donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I, D es hetCic^2 y E es (oo) hetAr^2 alquil C1-C6-, donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula I.

20

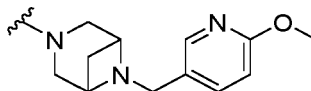
En una realización, D es hetCic^2 y E es (alquil C1-C6) $\text{C}(=\text{O})$ - opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros. En una realización, hetCic^2 es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos incluyen las estructuras:



25

En una realización, D es hetCic^2 y E es hetAr^2 alquil C1-C6-, donde hetAr^2 es como se define para la fórmula I. En una realización, hetCic^2 es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. Un ejemplo es la estructura:

30



En una realización, la Fórmula I incluye los compuestos de Fórmula I-A, en donde:

- 35 X^1 es N, y cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es CH;
 A es H, Cl o CN;
 B es hetAr^1 ;
 hetAr^1 es pirazolo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alquil C1-C6- SO_2)alquil C1-C6-, hetCic^a y hetCic^a alquilo C1-C6-;
 40 hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, di(alquil C1-C3) $\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})$ -, (alcoxi C1-C6) $\text{C}(=\text{O})$ - o (alcoxi C1-C6) $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -;
 45 D es hetCic^1 o hetCic^2 ;
 hetCic^1 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3 (opcionalmente

sustituido con uno a tres fluoros), o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un anillo cicloalquilideno, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un grupo oxo;

hetCic² es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3;

E es

(r) hetCic⁴C(=O)-,

(p) Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C3- en donde R^e R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6,

(oo) (hetAr²)alquil C1-C6-;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), CN, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y RⁱR^jN, donde Rⁱ y R^j se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C6;

hetAr² es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S o un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo (C3-C6), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, CN y RⁱR^jN- donde Rⁱ y R^j son independientemente H o alquilo C1-C3;

hetCic⁴ es (a) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde dicho S está opcionalmente oxidado a SO₂, (b) un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, (c) un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 6-12 miembros con 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes alquilo C1-C6, o (d) un anillo heterocíclico espirocíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, el donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, cicloalquilo (C3-C6), (alquil C1-C6)C(=O)-, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6.

En una realización, La Fórmula I incluye los compuestos de Fórmula I-B, en donde:

X¹ es N, y cada uno de X², X³ y X⁴ es CH;

A es CN;

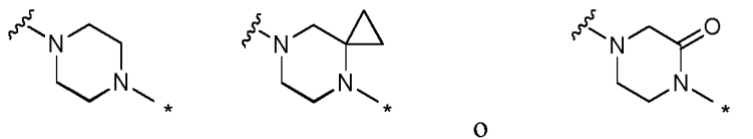
B es hetAr¹;

hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alquil C1-C6-SO₂)alquil C1-C6-, hetCic³ y hetCic³alquilo C1-C6;

hetCic³ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, di(alquil C1-C3)NCH₂C(=O)-, (alcoxi C1-C6)C(=O)- o (alcoxi C1-C6)CH₂C(=O)-;

D es hetCic¹;

hetCic¹ es



donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴;

E es

(i) (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con R'R "N- o R'R "NC_{H2}- en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C6,

(r) hetCic⁴C(=O)-,

(p) Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C3- en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6,

(oo) (hetAr²)alquil C1-C6-,

y hetCyc⁴, Ar² y hetAr² son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-B, A es CN.

En una realización de la Fórmula I-B, hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

En una realización de la Fórmula I-B, A es CN y hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

En una realización de la Fórmula I-B, E es (i) (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con R'R "N- o R'R "NC_{H2}- en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C6, (r) hetCic⁴C(=O)- donde hetCic⁴ es como se define para la Fórmula I, (p) Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C3-, en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, y en donde Ar² es como se define para la Fórmula I, o (oo) (hetAr²)alquil C1-C6-, donde hetAr² es como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-B, E es (i) (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con R'R "N- o R'R "NC_{H2}- en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C6.

En una realización de la Fórmula I-B, A es CN, hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), y E es (i) (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con R'R "N- o R'R "NC_{H2}- en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C6.

En una realización de la Fórmula I-B, E es (r) hetCic⁴C(=O)- donde hetCic⁴ es como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-B, A es CN, hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), y E es (r) hetCic⁴C(=O)- donde hetCic⁴ es como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-B, E es (p) Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C3-, en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, y en donde Ar² es como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-B, A es CN, hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), y E es (z) Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C3-, en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en

donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, y en donde Ar^2 es como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-B, E es (oo) (hetAr^2)alquilo C1-C6-, donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-B, A es CN, hetAr^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), y E es (oo) (hetAr^2)alquil C1-C6-, donde hetCic^a y hetAr^2 son como se definen para la Fórmula I.

En una realización, la Fórmula I incluye los compuestos de Fórmula I-C, en donde:

X^1 es N, y cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es CH;

A es CN;

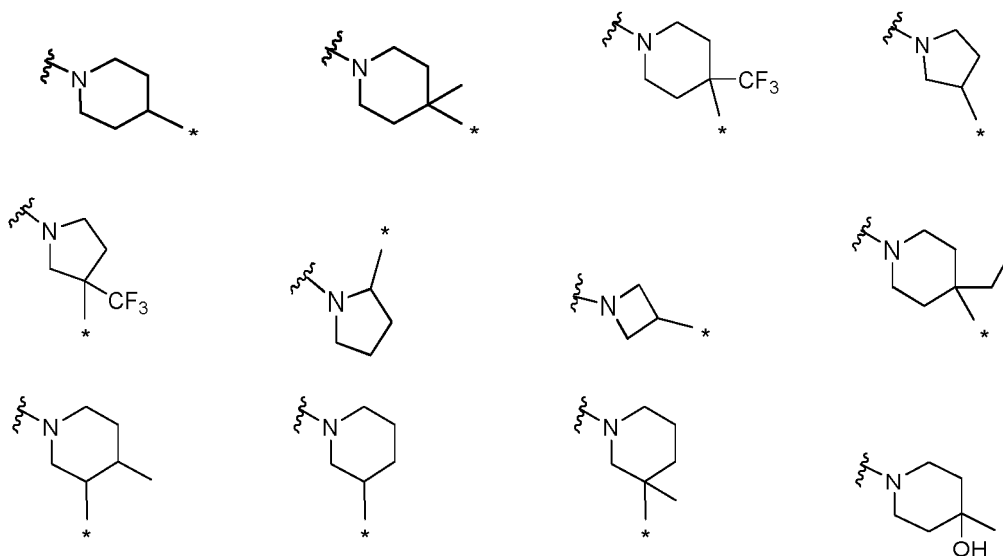
B es hetAr^1 ;

hetAr^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alquil C1-C6- SO_2)alquil C1-C6-, hetCic^a y hetCic^a alquilo C1-C6;

hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, di(alquil C1-C3) $\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})$ -, (alcoxi C1-C6) $\text{C}(=\text{O})$ - o (alcoxi C1-C6) $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -;

D es hetCic^1 ;

hetCic^1 es



donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ;

E es

(r) $\text{hetCic}^4\text{C}(=\text{O})$ -,

(oo) (hetAr^2)alquil C1-C6-,

donde hetCic^4 , y hetAr^2 son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-C, A es CN.

En una realización de la Fórmula I-C, hetAr^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

En una realización de la Fórmula I-C, A es CN y hetAr^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

En una realización, La Fórmula I incluye compuestos de Fórmula I-D, en donde:

X¹ es N, y cada uno de X², X³ y X⁴ es CH;

A es CN;

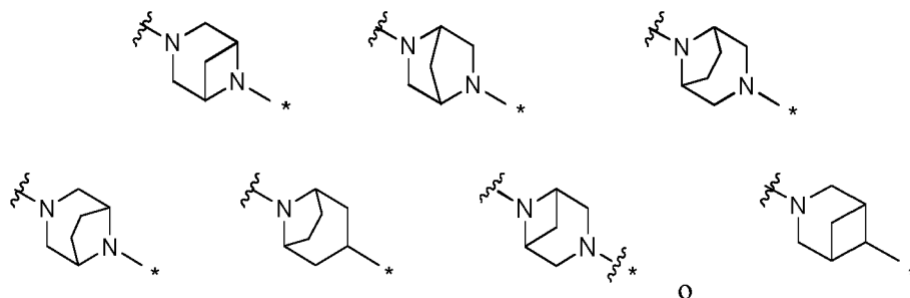
B es hetAr¹;

5 hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alquil C1-C6-SO₂)alquil C1-C6-, hetCic^a y hetCic^aalquilo C1-C6;

10 hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, di(alquil C1-C3)NCH₂C(=O)-, (alcoxi C1-C6)C(=O)- o (alcoxi C1-C6)CH₂C(=O)-;

D es hetCic²;

hetCic² es:



15

donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴;

E es

20 (oo) hetAr²alquil C1-C6-;

hetAr² es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S o un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo (C3-C6), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, CN y R'R "N- donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C3.

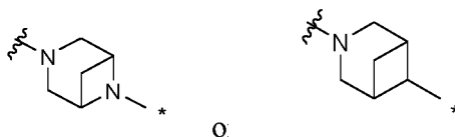
25

En una realización de la Fórmula I-D, A es CN.

30 En una realización de la Fórmula I-D, hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

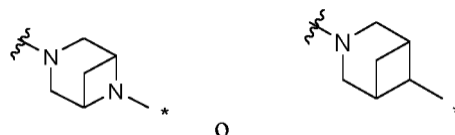
35 En una realización de la Fórmula I-D, A es CN y hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

En una realización de la Fórmula I-D, hetCic² es:



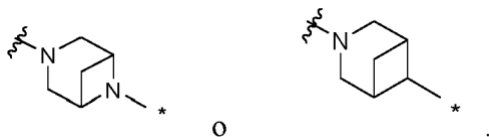
40

En una realización de la Fórmula I-D, A es CN y hetCic² es



45

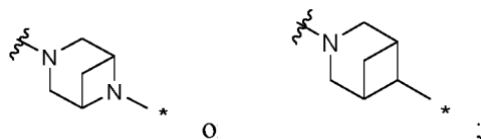
En una realización de la Fórmula I-D, A es CN, hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros); y hetCic² es



5

En una realización de la Fórmula I-D, A es CN, hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros); y hetCic² es

10



y E es (oo) hetAr²alquil C1-C6-.

15 Se apreciará que determinados compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros, tales como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

20 Además, se apreciará que los compuestos de Fórmula I o sus sales se pueden aislar en forma de solvatos, y, en consecuencia, que cualquiera de estos solvatos está incluido dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I y sales de los mismos pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares.

25 Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula I también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I. Los ejemplos de sales incluyen sales monoclóruo, dicloruro, de ácido trifluoroacético y de ácido di-trifluoroacético de compuestos de Fórmula I.

30 En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen los compuestos de los Ejemplos y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, los compuestos de los Ejemplos están en forma de base libre. En una realización, los compuestos de los Ejemplos son sales monoclóruo, dicloruro, de ácido trifluoroacético o de ácido di-trifluoroacético.

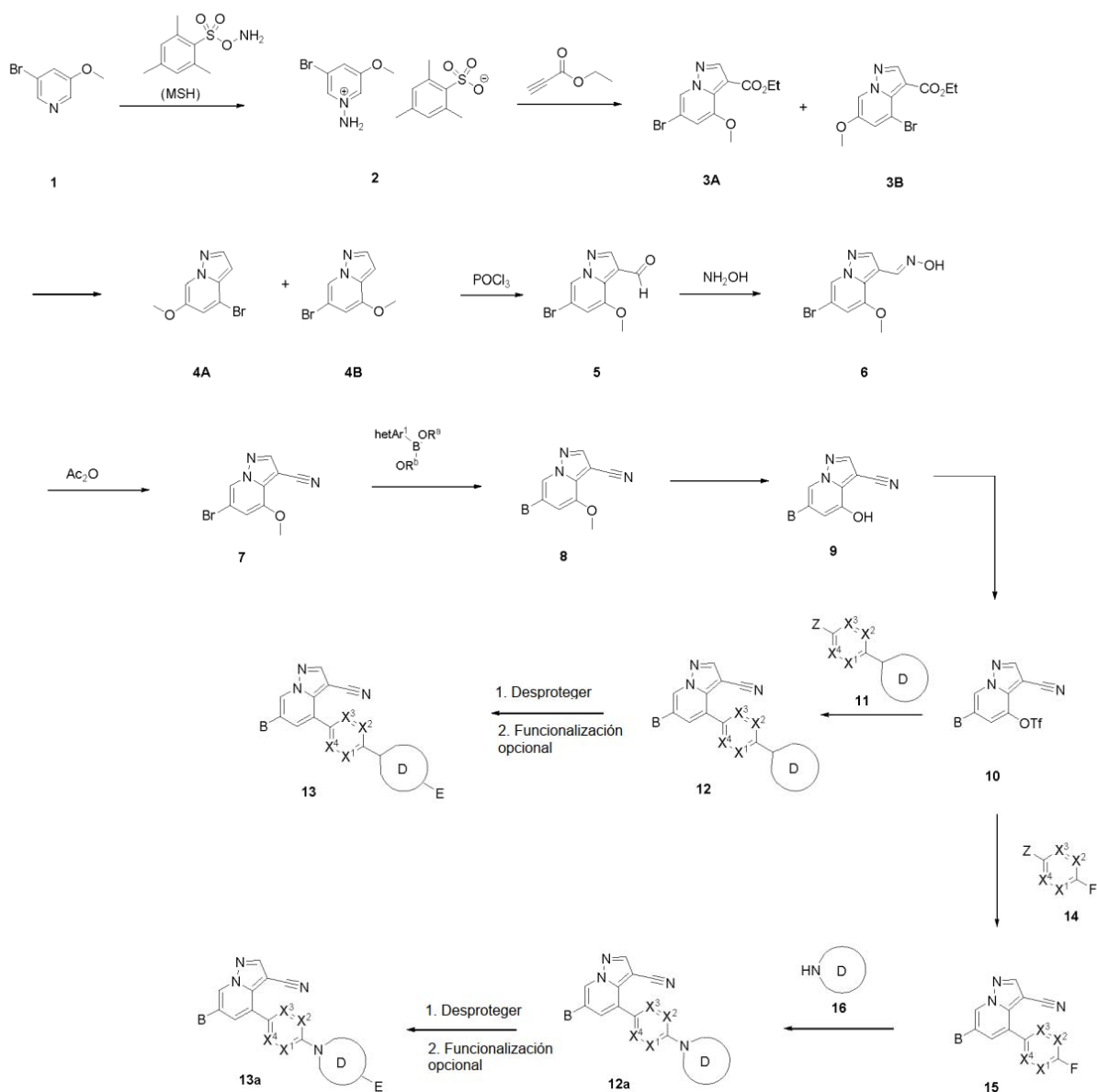
35 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el paciente que está siendo tratado con la misma.

40 Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ¹H, ²H, ³H o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O o mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a ¹⁸F, ¹⁹F o mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radioactivos, en donde uno o más átomos no radioactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos enriquecidos radioactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes *in vivo*.

55 Con fines ilustrativos, los Esquemas 1-4 muestran métodos generales para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento, así como los intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales y

reactivos de partida específicos en los Esquemas y se analizan a continuación, pueden sustituirse por otros reactivos y materiales de partida para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos que se describen a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

5



Esquema 1

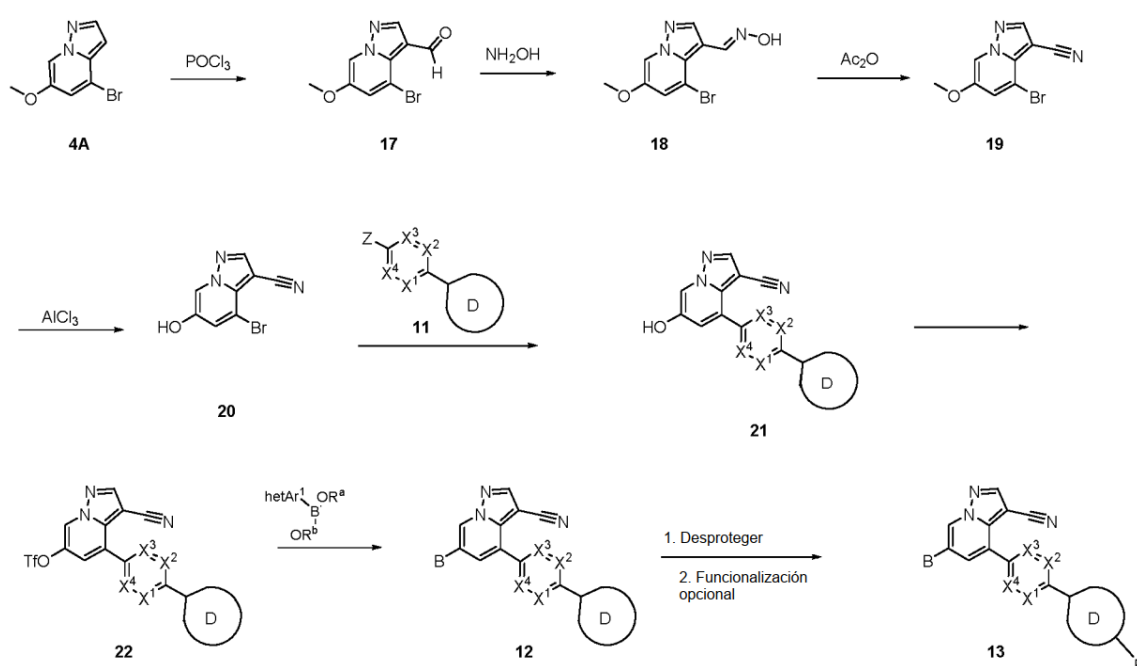
El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **13** donde A es CN, y B, X¹, X², X³, X⁴ y son como se definen para la Fórmula I, y el anillo D es como se define para hetCic¹, hetCic² de Fórmula I, y la síntesis del compuesto **13a** donde A es CN, D es como se define para la Fórmula I a condición de que el anillo D esté acoplado al anillo definido por X¹, X², X³ y X⁴ a través de un átomo de nitrógeno de anillo en el anillo D, X¹, X², X³, X⁴ y B, X³, X⁴ y E son como se definen para la Fórmula I.

El compuesto **2** se obtiene tratando el reactivo MSH con 3-bromo-5-metoxipiridina, que está disponible en el mercado. El reactivo de aminación O-mesitilsulfonilhidroxilamina (MSH) puede prepararse como se describe en Mendiola, J., *et al.*, Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. El compuesto **2** puede hacerse reaccionar con propiolato de etilo para proporcionar la pirazolo[1,5-a]pirazina, una mezcla de los compuestos **3A** y **3B**, que normalmente se obtienen en

una relación de aproximadamente 2:1 a 9:1. La mezcla de los compuestos **3A** y **3B** puede tratarse con HBr al 48 % a temperaturas elevadas, seguido de purificaciones por recristalización o cromatografía para aislar el compuesto **4A** como isómero minoritario y el compuesto **4B** como isómero mayoritario.

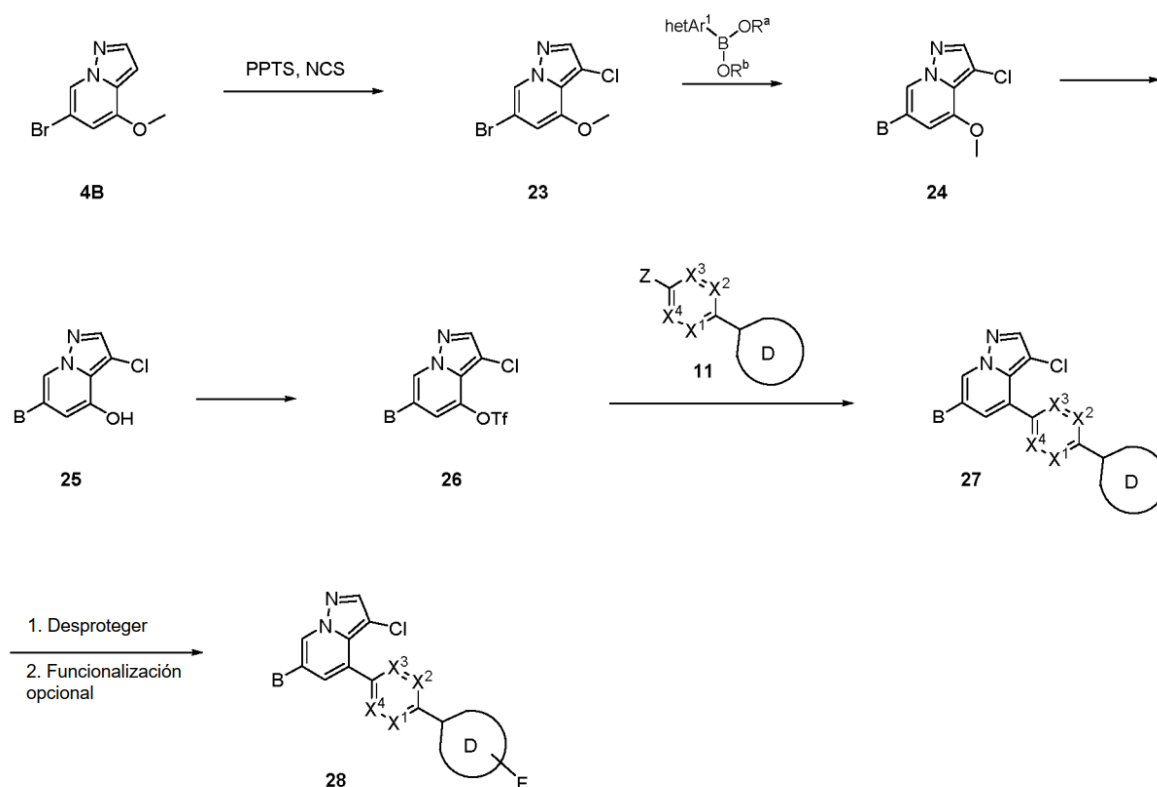
- 5 El compuesto **4B** aislado puede funcionalizarse con un grupo formilo usando POCl_3 seguido de purificación para proporcionar el compuesto **5**. El grupo formilo del compuesto **5** puede convertirse en un grupo oxima usando NH_2OH para proporcionar el compuesto **6**. El grupo oxima del compuesto **6** puede convertirse en un grupo nitrilo usando anhídrido acético para proporcionar el compuesto **7**. El grupo B puede instalarse tratando el compuesto **7** con un éster borónico correspondiente que tenga la fórmula $\text{hetAr}^1\text{-B(OR}^a\text{)(OR}^b\text{)}$ donde hetAr^1 es como se define para la Fórmula I y R^a y R^b son H o alquilo (C1-6), o R^a y R^b junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C1-C3), usando condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas) para proporcionar el compuesto **8** donde B es hetAr^1 como se define para la Fórmula I. El grupo metoxi del compuesto **8** puede convertirse en un grupo hidroxilo tratando el compuesto **8** con tricloruro de aluminio para proporcionar el compuesto **9**. El grupo hidroxilo libre del compuesto **9** puede convertirse en un grupo triflato tratando el compuesto **9** con un reactivo de triflato, por ejemplo 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida para proporcionar el compuesto **10**. El compuesto **12** puede prepararse mediante el acoplamiento del compuesto **10** con el compuesto **11** de éster borónico correspondiente donde Z es $\text{-B(OR}^a\text{)(OR}^b\text{)}$ y R^a y R^b son H o alquilo (C1-6), o R^a y R^b junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C1-C3), usando condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), donde si el anillo D del compuesto **11** comprende un átomo de nitrógeno en el anillo sin sustituir, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo protector de amina adecuado antes del acoplamiento. El grupo protector, si está presente en el anillo D del compuesto **12**, puede eliminarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo protector Boc puede eliminarse tratando el compuesto **12** en condiciones ácidas), por ejemplo, usando HCl) para proporcionar el compuesto **13** donde E es H. Como alternativa, el anillo D desprotegido puede funcionalizarse para instalar el grupo E en condiciones convencionales tales como las que se describen a continuación para proporcionar el compuesto **13** donde E es como se define para la Fórmula I.

- Como alternativa, el compuesto **10** puede acoplarse con el compuesto **14** usando condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3) para proporcionar el compuesto **15**. El compuesto **15** puede hacerse reaccionar con el compuesto **16** en condiciones adecuadas de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ (por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 y a temperatura elevada) para proporcionar el compuesto **12a**, en donde si el anillo D del compuesto **16** comprende un segundo átomo de nitrógeno en el anillo sin sustituir, el segundo átomo de nitrógeno está protegido con un grupo protector de amina antes del acoplamiento. El grupo protector, si está presente en el anillo D del compuesto **12a**, puede eliminarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse tratando el compuesto **12a** en condiciones ácidas), por ejemplo, HCl) para proporcionar el compuesto **13a** donde E es H (compuesto de referencia). Como alternativa, el anillo D desprotegido puede funcionalizarse para instalar el grupo E en condiciones convencionales tales como las que se describen a continuación para proporcionar el compuesto **13b** donde E es como se define para la Fórmula I.



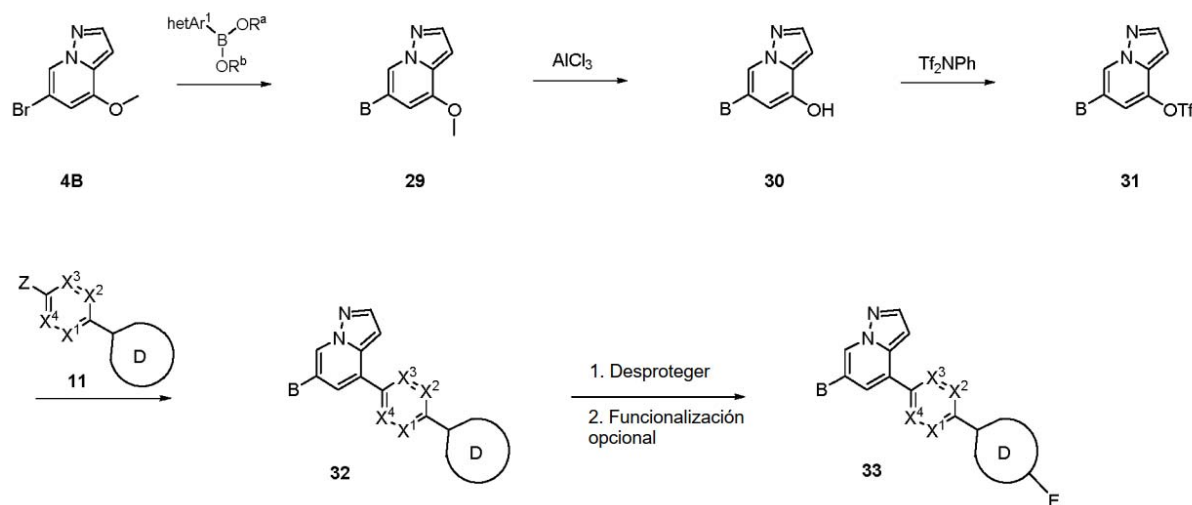
Esquema 2

El Esquema 2 muestra una vía alternativa para la síntesis del compuesto **13**, en donde A es CN, y B, X¹, X², X³, X⁴ y E son como se definen para la Fórmula I, y el anillo D es como se define para hetCic¹, hetCic² de la Fórmula I. El compuesto **4A** (preparado como en el Esquema 1) puede funcionalizarse con un grupo formilo usando POCl_3 para proporcionar el compuesto **17**. El grupo formilo puede convertirse en un grupo oxima usando NH_2OH para proporcionar el compuesto **18**. El grupo oxima puede convertirse en un grupo nitrilo usando anhídrido acético para proporcionar el compuesto **19**. El grupo metoxi del compuesto **19** puede convertirse en un grupo hidroxilo tratando el compuesto **19** con tricloruro de aluminio para proporcionar el compuesto **20**. El compuesto **21** puede prepararse mediante el acoplamiento del compuesto **20** con el compuesto **11** de éster borónico correspondiente donde Z es $-\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ y R^a y R^b son H o alquilo (C1-6), o R^a y R^b junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C1-C3), usando condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), donde si el anillo D del compuesto **11** comprende un átomo de nitrógeno en el anillo sin sustituir, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo protector de amina adecuado antes del acoplamiento. El grupo hidroxilo libre del compuesto **21** puede convertirse en un grupo triflato tratando el compuesto **21** con un reactivo de triflato, por ejemplo 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida para proporcionar el compuesto **22**. El grupo B puede instalarse tratando el compuesto **22** con el éster borónico correspondiente que tenga la fórmula $\text{hetAr}^1-\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ donde hetAr¹ es como se define para la Fórmula I y R^a y R^b son H o alquilo (C1-6), o R^a y R^b junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C1-C3), usando condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas) para proporcionar el compuesto **12** donde B es hetAr¹ como se define para la Fórmula I. El grupo protector, si está presente en el anillo D del compuesto **12**, puede eliminarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse tratando el compuesto **12** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl en propan-2-ol) para proporcionar el compuesto **13** donde E es H (compuesto de referencia). Como alternativa, el anillo D desprotegido puede funcionalizarse para instalar el grupo E en condiciones convencionales tales como las que se describen a continuación para proporcionar el compuesto **13** donde E es como se define para la Fórmula I.



Esquema 3

El Esquema 3 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **28** donde A es Cl, y B, X¹, X², X³, X⁴ y E son como se definen para la Fórmula I, y el anillo D es como se define para hetCic¹, hetCic² de la Fórmula I. El compuesto **4B** (preparado como en el Esquema 1) puede clorarse o usando N-clorosuccinimida para proporcionar el compuesto **23**. El grupo B puede instalarse mediante el acoplamiento del compuesto **23** con un éster borónico adecuado que tenga la fórmula hetAr¹-B(OR^a)(OR^b) donde hetAr¹ es como se define para la Fórmula I y R^a y R^b son H o alquilo (C1-6), o R^a y R^b junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C1-C3), en condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperaturas elevadas) para proporcionar el compuesto **24** donde B es hetAr¹ como se define para la Fórmula I. El grupo metoxi del compuesto **24** puede convertirse en un grupo hidroxilo en condiciones convencionales, por ejemplo, tratando el compuesto **24** con BBr₃, para producir el compuesto **25**. El grupo hidroxilo libre del compuesto **25** puede convertirse en un grupo triflato tratando el compuesto **25** con un reactivo de triflato adecuado en presencia de una base, por ejemplo, 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida y DIEA para proporcionar el compuesto **26**. El compuesto **27** puede prepararse mediante el acoplamiento del compuesto **26** con el compuesto **11** de éster borónico correspondiente donde Z es -B(OR^a)(OR^b) y R^a y R^b son H o alquilo (C1-6), o R^a y R^b junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C1-C3), en condiciones de acoplamiento convencionales, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperaturas elevadas), donde si el anillo D del compuesto **11** comprende un átomo de nitrógeno en el anillo sin sustituir, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo protector de amina adecuado antes del acoplamiento. El grupo protector, si está presente en el anillo D del compuesto **27**, puede eliminarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse tratando el compuesto **27** con ácido (por ejemplo, HCl 5-6 N en propan-2-ol) para proporcionar el compuesto **28** donde E es H (compuesto de referencia). Como alternativa, el anillo D desprotegido puede funcionalizarse para instalar el grupo E en condiciones convencionales tales como las que se describen a continuación para proporcionar el compuesto **28** donde E es como se define para la Fórmula I.



Esquema 4

El esquema 4 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **33**, en donde A es H, y B, X¹, X², X³, X⁴, D y E son como se definen para la Fórmula I. El compuesto **4B** (preparado como en el Esquema 1) puede acoplarse con un éster borónico adecuado que tenga la fórmula hetAr¹-B(OR^a)(OR^b) donde hetAr¹ es como se define para la Fórmula I y R^a y R^b son H o alquilo (C1-6), o R^a y R^b junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C1-C3), en condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperaturas elevadas) para instalar el grupo B para proporcionar el compuesto **29** donde B es hetAr¹ como se define para la Fórmula I. El grupo metoxi del compuesto **29** puede convertirse en un grupo hidroxilo tratando el compuesto **29** con tricloruro de aluminio para proporcionar el compuesto **30**. El grupo hidroxilo libre del compuesto **30** puede convertirse en un grupo triflato tratando el compuesto **30** con un reactivo de triflato adecuado en presencia de una base, por ejemplo, 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida y DIEA en un disolvente adecuado, tal como THF, para proporcionar el compuesto **31**. El compuesto **32** puede prepararse mediante el acoplamiento del compuesto **31** con el compuesto **11** en condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperaturas elevadas), donde si el anillo D del compuesto **11** comprende un átomo de nitrógeno en el anillo sin sustituir, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo protector de amina adecuado antes del acoplamiento. El grupo protector, si está presente en el anillo D del compuesto **32**, puede eliminarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse tratando el compuesto **32** en condiciones ácidas), por ejemplo, HCl en propan-2-ol para proporcionar el compuesto **33** donde E es H (compuesto de referencia). Como alternativa, el anillo D desprotegido puede funcionalizarse para instalar el grupo E en condiciones convencionales tales como las que se describen a continuación para proporcionar el compuesto **33** donde E es como se define para la Fórmula I.

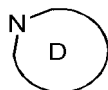
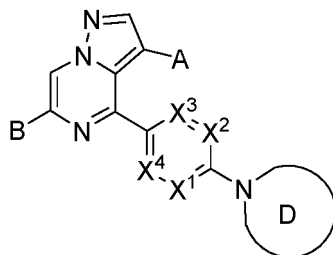
El anillo D de uno cualquiera de los compuestos **13**, **13a**, **28** y **33** descritos en los Esquemas 1-4 pueden funcionalizarse para instalar un grupo E, donde E es cualquiera de los grupos E definidos para la Fórmula I, usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

Por ejemplo, un derivado amídico (por ejemplo, donde D es hetCic¹, donde hetCic¹ es piperazinilo y E es (alquil C1-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; Ar²(alquil C1-C6)C(= en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6, hidroxialquil C1-C6-, alcoxi (C1-C6), R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C3-, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; , puede obtenerse tratando el compuesto **13** que tiene un anillo D de amino desprotegido con un ácido carboxílico usando condiciones convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo, tratando el ácido carboxílico con un agente de activación (por ejemplo, HATU), seguido de la adición del compuesto **13** que tiene un anillo D de amino desprotegido en presencia de una base (por ejemplo, una base de amina tal como DIEA) en un disolvente adecuado (tal como DMA) para proporcionar un compuesto **13** funcionalizado. Se puede utilizar la misma química con los compuestos **13a**, **28** y **33** para preparar los compuestos funcionalizados **13a**, **28** y **33**, respectivamente.

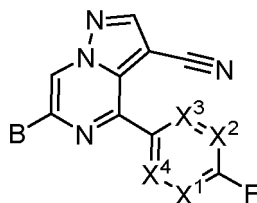
Como otro ejemplo, un derivado de urea (por ejemplo, donde D es hetCic¹ donde hetCic¹ es piperazinilo y E es hetCic⁴C(=O)- puede prepararse activando, en primer lugar, un nitrógeno de anillo en el anillo D del compuesto **13** con trifosgeno en presencia de DIEA y en un disolvente tal como DCM, seguido de la adición de un reactivo de amina primaria o secundaria para proporcionar un compuesto **13** funcionalizado. Se puede utilizar la misma química con los compuestos **13a**, **28** y **33** para preparar los compuestos funcionalizados **13a**, **28** y **33**, respectivamente.

Además, en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, que comprende:

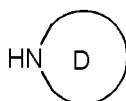
- (b) para un compuesto de Fórmula I donde A, B, X¹, X², X³, X⁴, D y E son como se definen para la Fórmula I, funcionalizando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



en donde el resto es como se define para hetCic¹ y hetCic² de Fórmula I, y A, B, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; o (c) para un compuesto de Fórmula I donde A es CN, D es como se define para la Fórmula I a condición de que el anillo D esté acoplado al anillo definido por X¹, X², X³ y X⁴ a través de un átomo de nitrógeno de anillo en el anillo D, X¹, X², X³, X⁴ a condición de que al menos uno de X¹ y X² sea nitrógeno, y E sea como se define para la Fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula **15**

**15**

donde B, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I a condición de que al menos uno de X¹ y X² sea nitrógeno, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **17**

**17**

en presencia de una base, en donde el anillo es como se ha definido para hetCic¹, hetCic², hetCic³ o hetCic⁹ de fórmula I; o

La capacidad de los compuestos de ensayo para actuar como inhibidores de RET puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el Ejemplo A. Los valores de CI₅₀ se muestran en la **Tabla 5**.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan inhibición de RET potente y selectiva. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en el presente documento muestran potencia nanomolar contra RET de tipo silvestre y algunos mutantes de RET, incluyendo, por ejemplo, la fusión KIF5B-RET, las mutaciones de enlazadores o el frente de hendidura de ATP G810R y G810S, el dominio cinasa M918T, y las mutaciones guardianas V804M, V804L y V804E, con una actividad mínima contra las cinasas relacionadas.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los

misimos, se dirigen selectivamente a una cinasa RET. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dirigirse selectivamente a una cinasa RET en lugar de a otra cinasa o a una diana no cinasa.

- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta una selectividad al menos 30 veces mayor para una cinasa RET frente a otra cinasa. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta una selectividad al menos 40 veces mayor; una selectividad al menos 50 veces mayor; una selectividad al menos 60 veces mayor; una selectividad al menos 70 veces mayor; una selectividad al menos 80 veces mayor; una selectividad al menos 90 veces mayor; una selectividad al menos 100 veces mayor; una selectividad al menos 200 veces mayor; una selectividad al menos 300 veces mayor; una selectividad al menos 400 veces mayor; una selectividad al menos 500 veces mayor; una selectividad al menos 600 veces mayor; una selectividad al menos 700 veces mayor; una selectividad al menos 800 veces mayor; una selectividad al menos 900 veces mayor; o al menos 1000 veces mayor por una cinasa RET sobre otra cinasa. En algunas realizaciones, la selectividad por una cinasa RET sobre otra cinasa se mide en un ensayo celular (por ejemplo, un ensayo celular como se proporciona en el presente documento).

- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden presentar selectividad por una cinasa RET sobre una cinasa KDR (por ejemplo, VEGFR2). En algunas realizaciones, la selectividad por una cinasa RET sobre una cinasa KDR se observa sin pérdida de potencia para una cinasa RET codificada por un gen de RET que incluye una mutación activadora o una mutación de resistencia a inhibidores de la cinasa RET (por ejemplo, un mutante guardián). En algunas realizaciones, la selectividad sobre una cinasa KDR es al menos 10 veces mayor (por ejemplo, una selectividad al menos 40 veces mayor; una selectividad al menos 50 veces mayor; una selectividad al menos 60 veces mayor; una selectividad al menos 70 veces mayor; una selectividad al menos 80 veces mayor; una selectividad al menos 90 veces mayor; una selectividad al menos 100 veces mayor; una selectividad al menos 150 veces mayor; una selectividad al menos 200 veces mayor; una selectividad al menos 250 veces mayor; una selectividad al menos 300 veces mayor; una selectividad al menos 350 veces mayor; o una selectividad al menos 400 mayor) en comparación con la inhibición de KIF5B-RET (es decir, los compuestos fueron más potentes contra KIF5B-RET que contra KDR). En algunas realizaciones, la selectividad por una cinasa RET sobre una cinasa KDR es aproximadamente 30 veces mayor. En algunas realizaciones, la selectividad por una cinasa RET sobre una cinasa KDR es al menos 100 veces mayor. En algunas realizaciones, la selectividad por una cinasa RET sobre una cinasa KDR es al menos 150 veces mayor. En algunas realizaciones, la selectividad por una cinasa RET sobre una cinasa KDR es al menos 400 veces mayor. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que la inhibición potente de la cinasa KDR es una característica frecuente entre los inhibidores multicinasa (MKI) dirigidos a RET y puede ser la fuente de las toxicidades limitantes de la dosis observadas con dichos compuestos.

- En algunas realizaciones, la inhibición de V804M fue similar a la observada para la RET de tipo silvestre. Por ejemplo, la inhibición de V804M estaba dentro de aproximadamente 2 veces (por ejemplo, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 10 veces) de inhibición de RET de tipo silvestre (es decir, los compuestos fueron igualmente potentes contra RET y V804M de tipo silvestre). En algunas realizaciones, la selectividad por una cinasa RET de tipo silvestre o V804M sobre otra cinasa se mide en un ensayo enzimático (por ejemplo, un ensayo enzimático como se proporciona en el presente documento). En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan citotoxicidad selectiva para células con mutantes de RET.

- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan penetrancia en el cerebro y/o el sistema nervioso central (SNC). Dichos compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir una cinasa RET en el cerebro y/u otras estructuras del SNC. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente con cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET tal como un cáncer de cerebro o del SNC asociado a RET) puede incluir la administración (por ejemplo, la administración oral) del compuesto al paciente. En algunas de dichas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar un tumor cerebral primario o un tumor cerebral metastásico.

- En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, presentan uno o más de entre absorción de IG elevada, aclaramiento bajo y potencial bajo de interacciones fármaco-fármaco.

- Los compuestos de Fórmula I se usan para tratar enfermedades y trastornos que pueden tratarse con un inhibidor de la cinasa RET, tales como enfermedades y trastornos asociados a RET, por ejemplo, trastornos proliferativos, tales como cánceres, incluyendo cánceres hemáticos y tumores sólidos, y trastornos gastrointestinales tales como el SII.

- Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen el alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados a una enfermedad o trastorno o afección, la disminución del grado de la enfermedad, la estabilización (es decir, no empeoramiento) de la patología, el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejoría o la paliación de la patología (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya

sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto", "individuo", o "paciente", se usan indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que se ha de tratar y/o prevenir. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer con una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad, o el nivel de cualquiera de los mismos (un cáncer asociado a RET) (por ejemplo, como se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas realizaciones, el sujeto tiene un tumor que es positivo para la desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad, o el nivel de cualquiera de los mismos (por ejemplo, determinado usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con uno o más tumores positivos para una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad, o el nivel de cualquiera de los mismos (por ejemplo, identificados como positivos usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad, o un nivel de los mismos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas realizaciones, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene la desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad, o el nivel de cualquiera de los mismos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe tratarse con cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento). En algunas realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico.

La expresión "paciente pediátrico", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente menor de 21 años de edad en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" puede además dividirse en diversas subpoblaciones, incluyendo: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (de 1 mes a 2 años de edad); niños (de 2 años de edad hasta 12 años de edad); y adolescentes (de 12 años de edad a 21 años de edad (hasta, aunque sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15ª Ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, *et al.* *Rudolph's Pediatrics*, 21ª Ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas realizaciones, un paciente pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de edad a menos de dos años de edad, desde los dos años de edad a menos de 12 años de edad, o desde los 12 años de la edad hasta los 21 años de edad (hasta, aunque sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños). En algunas realizaciones, un paciente pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de edad a menos de 1 años de edad, desde un mes de edad a menos de cuatro meses de edad, desde los tres meses de edad a menos de siete meses de edad, desde los seis meses de edad a menos de 1 año de edad, desde 1 año de edad a menos de 2 años de edad, desde los 2 años de edad a menos de 3 años de edad, desde los 3 años de edad a menos de 5 años de edad, desde los 5 años de edad a menos de 10 años de edad, desde los 6 años de edad a menos de 13 años de edad, desde los 10 años de edad a menos de 15 años de edad, o desde los 15 años de la edad hasta menos de 22 años de edad.

En determinadas realizaciones, se usan compuestos de Fórmula I para prevenir enfermedades y trastornos definidos en el presente documento (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y cáncer). Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" significa la prevención de la aparición, recurrencia o diseminación, en su totalidad o en parte, de la enfermedad o afección como se describe en el presente documento, o un síntoma de la misma.

La expresión "enfermedad o trastorno asociado a RET", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades o trastornos asociados a o que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET (también denominada proteína cinasa RET en el presente documento), o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de los mismos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, un dominio cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos descritos en el presente documento). Los ejemplos de una enfermedad o trastorno asociado a RET incluyen, por ejemplo, cáncer o trastornos gastrointestinales, tales como síndrome del intestino irritable (SII).

La expresión "cáncer asociado a RET", como se usa en el presente documento, se refiere a cánceres asociados a o que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET (también denominada proteína cinasa RET en el presente documento), o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En el presente documento se describen ejemplos de cáncer asociado a RET.

La expresión "desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa RET y un compañero de fusión, una mutación en un gen de RET que da como resultado la expresión de una proteína RET que incluye una supresión de al menos

un aminoácido en comparación con una proteína RET de tipo silvestre, una mutación en un gen de RET que da como resultado la expresión de una proteína RET con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína RET de tipo silvestre, una mutación en un gen de RET que da como resultado la expresión de una proteína RET con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína RET de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína RET en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína RET en una célula), una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de RET que da como resultado una proteína RET que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína RET en comparación con la proteína RET de tipo silvestre), o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína RET de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de RET que codifica una proteína RET que es constitutivamente activa o ha aumentado la actividad en comparación con una proteína codificada por un gen de RET que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de RET que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es RET). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de RET con otro gen no de RET. En la Tabla 1 se describen ejemplos de proteínas de fusión. En las Tablas 2 y 2a se describen ejemplos de mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET. Son ejemplos adicionales de mutaciones de proteína cinasa RET (por ejemplo, mutaciones puntuales) las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En las Tablas 3 y 4 se describen ejemplos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede producirse por una mutación activadora en un gen de RET (véanse, por ejemplo, translocaciones cromosómicas que dan como resultado la expresión de cualquiera de las proteínas de fusión enumeradas en la Tabla 1). En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede producirse por una mutación genética que da como resultado la expresión de una cinasa RET que tiene mayor resistencia a la inhibición por un inhibidor de la cinasa RET y/o un inhibidor multicinasa (MKI), por ejemplo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre (véanse, por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos en las Tablas 3 y 4). Las inserciones, supresiones y mutaciones puntuales de cinasa RET de ejemplo, que se muestran en las Tablas 2 y 2a pueden producirse por una mutación activadora y/o pueden dar como resultado la expresión de una cinasa RET que tenga una mayor resistencia a la inhibición por un inhibidor de la cinasa RET y/o un inhibidor multicinasa (MKI).

La expresión "mutación activadora" describe una mutación en un gen de cinasa RET que da como resultado la expresión de una cinasa RET que tiene una actividad cinasa aumentada, por ejemplo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre, por ejemplo, cuando se somete a ensayo en condiciones idénticas. Por ejemplo, una mutación activadora puede dar como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa RET y un compañero de fusión. En otro ejemplo, una mutación activadora puede ser una mutación en un gen de cinasa RET que da como resultado la expresión de una cinasa RET que tiene una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, cualquier combinación de cualquiera de las sustituciones de aminoácidos descritas en el presente documento) que tiene una actividad cinasa aumentada, por ejemplo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre, por ejemplo, cuando se somete a ensayo en condiciones idénticas. En otro ejemplo, una mutación activadora puede ser una mutación en un gen de cinasa RET que da como resultado la expresión de una cinasa RET que tiene una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) aminoácidos suprimidos, por ejemplo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre, por ejemplo, cuando se somete a ensayo en condiciones idénticas. En otro ejemplo, una mutación activadora puede ser una mutación en un gen de cinasa RET que da como resultado la expresión de una cinasa RET que tiene al menos uno (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18 o al menos 20) aminoácidos insertados en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre, por ejemplo, la cinasa RET de tipo silvestre de ejemplo descrita en el presente documento, por ejemplo, cuando se somete a ensayo en condiciones idénticas. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de mutaciones activadoras.

La expresión "de tipo silvestre" o "de tipo natural" describe un ácido nucleico (por ejemplo, un gen de RET o un ARNm de RET) o proteína (por ejemplo, una proteína RET) que se encuentra en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a RET, por ejemplo, un cáncer asociado a RET (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a RET y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a RET), o se encuentra en una célula o tejido de un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a RET, por ejemplo, un cáncer asociado a RET (y, opcionalmente, tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a RET y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a RET).

La expresión "agencia reguladora" se refiere a una agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos con el país. Por ejemplo, un ejemplo de agencia reguladora es la Administración de Alimentos y

Fármacos de los EE.UU. (FDA).

La divulgación proporciona en el presente documento un método para tratar el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET) en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del paciente; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más proteínas de fusión. En la Tabla 1 se describen ejemplos de proteínas de fusión de genes de RET. En algunas realizaciones, la proteína de fusión es KIF5B-RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET. En las Tablas 2 y 2a se describen ejemplos de mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET. En algunas realizaciones, las mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET se seleccionan del grupo que consiste en M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se selecciona entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a RET) es un cáncer hemático. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a RET) es un tumor sólido. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a RET) es un tumor sólido. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a RET) es cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de pulmón microcítico o carcinoma de pulmón no microcítico), cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer recurrente de tiroides o cáncer de tiroides diferenciado refractario), adenoma tiroideo, neoplasias de glándulas endocrinas, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de células de pulmón de bronquiolos, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer mamario, carcinoma mamario, neoplasia mamaria, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal metastásico), carcinoma de células renales papilares, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica, tumor miofibroblástico inflamatorio o cáncer de cuello del útero. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a RET) se selecciona entre el grupo de: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, tumor rabdoide/teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma primario desconocido, tumores cardíacos, cáncer de cuello de útero, cánceres en la infancia, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crónicas, neoplasias por sitio, neoplasias, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, angiosarcoma cutáneo, cáncer del conducto biliar, carcinoma ductal *in situ*, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesonuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraniales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), tumor de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, tumor de células pilosas, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, neoplasias torácicas, neoplasias de cabeza y cuello, tumor del SNC, tumor primario del SNC, cáncer cardíaco, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno de hueso, osteocarcinoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, carcinoma del tracto de la línea media, cáncer de boca, síndromes múltiples de neoplasia endocrina, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, neoplasias por sitio, neoplasias, leucemia mielógena, leucemia mieloide, mieloma múltiple, neoplasias mieloproliferativas, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico, neoplasia de pulmón, cáncer pulmonar, neoplasias pulmonares, neoplasias del tracto respiratorio, carcinoma broncogénico, neoplasias bronquiales, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer de labios, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, feocromocitoma, cáncer de hipófisis, neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, cáncer de mama y del embarazo, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de colon, neoplasias colónicas, cáncer de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso, cáncer de estómago, linfoma de

linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, carcinoma primario desconocido, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de la vulva y tumor de Wilms.

- 5 En algunas realizaciones, un cáncer hemático (por ejemplo, cánceres hemáticos que son cánceres asociados a RET) se selecciona entre el grupo que consiste en leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominado linfoma de Hodgkin) y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia neutrófila crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (LIA), linfoma de células grandes anaplásicas (LGA), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T en el adulto, LMA con mielodisplasia de tres linajes (LMA/SMDT), leucemia de linaje mixto (LLM), síndromes mielodisplásicos (SMD), trastornos mieloproliferativos (TMP) y mieloma múltiple (MM). Los ejemplos adicionales de cánceres hemáticos incluyen trastornos mieloproliferativos (TMP), tales como policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE) y mielofibrosis primaria idiopática (MFI/FPI/MFP). En una realización, el cáncer
- 10 hemático (por ejemplo, el cáncer hemático que es un cáncer asociado a RET) es LMA o LMMC.

- En algunas realizaciones, el cáncer (por ejemplo, el cáncer asociado a RET) es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos (por ejemplo, tumores, sólidos que son cánceres asociados a RET) incluyen, por ejemplo, cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma medular de tiroides, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico), cáncer de páncreas, carcinoma ductal pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, tumores de cabeza y cuello, neuroblastoma y melanoma. Véase, por ejemplo, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.
- 20

- En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado resistente, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales papilares, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello del útero.
- 25

- 30 En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

Los compuestos de Fórmula I y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son para su uso para tratar un cáncer asociado a RET.

- 35 En consecuencia, la divulgación proporciona un método para tratar a un paciente al que se le ha diagnosticado un cáncer asociado a RET o que se ha identificado que lo tiene, por ejemplo, cualquiera de los cánceres asociados a RET de ejemplo descritos en el presente documento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

- 40 La desregulación de una cinasa RET, un gen de RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de los mismos puede contribuir a la tumorigénesis. Por ejemplo, una desregulación de una cinasa RET, un gen de RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser una translocación, sobreexpresión, activación, amplificación o mutación de una cinasa RET, un gen de RET o un dominio cinasa RET.
- 45 La translocación puede incluir una translocación génica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa RET y un compañero de fusión. Por ejemplo, una proteína de fusión puede tener una actividad cinasa aumentada en comparación con una proteína RET de tipo silvestre. En algunas realizaciones, una mutación en un gen de RET puede implicar mutaciones en el sitio de unión al ligando de RET, dominios extracelulares, dominio cinasa y en regiones implicadas en la proteína: interacciones de proteínas y señalización corriente abajo. En algunas realizaciones, una mutación (por ejemplo, una mutación activadora) en un gen de RET puede dar como resultado la expresión de una cinasa RET que tiene una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, una o más sustituciones de aminoácidos en el dominio cinasa (por ejemplo, posiciones de aminoácidos 723 a 1012 en una proteína RET de tipo silvestre), un aminoácido guardián (por ejemplo, la posición del aminoácido 804 en una proteína RET de tipo silvestre), el bucle P (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 730-737 en una proteína RET de tipo silvestre), el motivo DFG (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 892-894 en una proteína RET de tipo silvestre), aminoácidos de frente de disolvente de hendidura de ATP (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 758, 811 y 892 en una proteína RET de tipo silvestre), el bucle de activación (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 891-916 en una proteína RET de tipo silvestre), la hélice C y el bucle que precede a la hélice C (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 768-788 en una proteína RET de tipo silvestre), y/o el sitio de unión de ATP (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 811, 881 y 892 en una proteína RET de tipo silvestre). En algunas realizaciones, una mutación puede ser una amplificación génica de un gen de RET. En algunas realizaciones, una mutación (por ejemplo, una mutación activadora) en un gen de RET puede dar como resultado la expresión de una cinasa RET que carece de al menos un aminoácido (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 35, al menos 40, al menos 45 o al menos 50 aminoácidos) en comparación con una proteína RET de
- 50
- 55
- 60
- 65

tipo silvestre. En algunas realizaciones, la desregulación de una cinasa RET puede ser una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una cinasa RET de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a una señalización celular aberrante y/o una señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). En algunas realizaciones, una mutación (por ejemplo, una mutación activadora) en un gen de RET puede dar como resultado la expresión de una cinasa RET que tiene al menos un aminoácido (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 35, al menos 40, al menos 45 o al menos 50 aminoácidos) insertado en comparación con una proteína RET de tipo silvestre. En algunas realizaciones, la desregulación de una cinasa RET puede aumentar la expresión (por ejemplo, aumentar los niveles) de una cinasa RET de tipo silvestre en una célula de mamífero (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control), por ejemplo, debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada. Otras desregulaciones pueden incluir variantes de corte y empalme de ARNm de RET. En algunas realizaciones, la proteína RET de tipo silvestre es la proteína RET de tipo silvestre de ejemplo descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye la sobreexpresión de la cinasa RET de tipo silvestre (por ejemplo, conduce a la activación autocrina). En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye la sobreexpresión, activación, amplificación o mutación en un segmento cromosómico que comprende el gen de RET o una porción del mismo, incluyendo, por ejemplo, la porción del dominio cinasa, o una porción capaz de presentar actividad cinasa.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una o más translocaciones o inversiones cromosómicas que dan como resultado una fusión del gen de RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, es un resultado de translocaciones genéticas en las que la proteína expresada es una proteína de fusión que contiene residuos de una proteína compañera distinta de RET e incluye un mínimo de un dominio cinasa RET funcional.

En la **Tabla 1** se muestran ejemplos de proteínas de fusión de RET.

Tabla 1. Compañeros de fusión de RET de ejemplo y cánceres

Compañero de fusión	Cáncer o cánceres de ejemplo asociados a RET
BCR	Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
CLIP1	Adenocarcinoma
KIF5B	CPNM, Cáncer de ovario, Neoplasias Spitzoides; Adenocarcinoma de pulmón ^{3,4,14,28} ; Carcinomas adenoescamosos ¹⁵
CCDC6 (también denominado PTC1, D10S170 o H4)	CPNM, Cáncer de colon, Cáncer papilar de tiroides; Adenocarcinomas; Adenocarcinoma de pulmón; Cáncer colorrectal metastásico ⁵ ; Carcinomas adenoescamosos ¹⁵ , Cáncer de mama ³⁰
PTC1ex9 (un reordenamiento novedoso de CCDC6)	Cáncer papilar de tiroides metastásico 2
NCOA4 (también denominado PTC3, ELE1 y RFG)	Cáncer papilar de tiroides ²¹ , CPNM, Cáncer de colon, Cáncer de glándulas salivales, Cáncer colorrectal metastásico ⁵ ; Adenocarcinoma de pulmón ¹⁵ ; Carcinomas adenoescamosos ¹⁵ Variante esclerosante difuso del cáncer papilar de tiroides ¹⁶ , Cáncer de mama ³⁰ , Carcinoma de células acínicas ³² , Carcinoma secretor análogo de mama ³³
TRIM33 (también denominado PTC7 y RFG7)	CPNM, Cáncer papilar de tiroides
ERC1 (también denominado ELKS)	Cáncer papilar de tiroides, Cáncer de mama
FGFR1OP	LMMC, Mielofibrosis primaria con leucemia mieloide aguda secundaria
MBD1 (también conocido como PCM1)	Cáncer papilar de tiroides
RAB61P2	Cáncer papilar de tiroides
PRKAR1A (también denominado PTC2)	Cáncer papilar de tiroides
TRIM24 (también denominado PTC6)	Cáncer papilar de tiroides

(continuación)

Compañero de fusión	Cáncer o cánceres de ejemplo asociados a RET
KTN1 (también denominado PTC8)	Cáncer papilar de tiroides
GOLGA5 (también denominado PTC5)	Cáncer papilar de tiroides, Neoplasias Spitzoides
HOOK3	Cáncer papilar de tiroides
KIAA1468 (también denominado PTC9 y RFG9)	Cáncer papilar de tiroides, Adenocarcinoma de pulmón ^{8,12}
TRIM27 (también denominado RFP)	Cáncer papilar de tiroides
AKAP13	Cáncer papilar de tiroides
FKBP15	Cáncer papilar de tiroides
SPECC1L	Cáncer papilar de tiroides; Carcinoma de la glándula tiroides
TBL1XR1	Cáncer papilar de tiroides; Carcinoma de la glándula tiroides
CEP55	Cáncer gástrico difuso ⁷
CUX1	Adenocarcinoma de pulmón
ACBD5	Carcinoma papilar de tiroides
MYH13	Carcinoma medular de tiroides ¹
No caracterizado	Tumor miofibroblástico inflamatorio ⁶
PIBF1	Carcinoma de células de pulmón de los bronquiolos ⁹
KIAA1217 (también denominado SKT)	Cáncer papilar de tiroides ^{10,13} Adenocarcinoma de pulmón ¹⁴ CPNM ¹⁴
MPRIP	NSCLC ¹¹
HRH4-RET	Cáncer de tiroides y/o carcinoma papilar de tiroides ¹⁷
Ria-RET	Cáncer de tiroides y/o carcinoma papilar de tiroides ¹⁷
RFG8	Carcinoma papilar de tiroides ¹⁸
FOXP4	Adenocarcinoma de pulmón ¹⁹
MYH10	Miofibromatosis infantil ²⁰
HTIF1	Varios ²²
TIF1G	Varios ²²
H4L	Varios ²²
PTC4 (un reordenamiento novedoso de NCO4/ELE1)	Cáncer papilar de tiroides ²³
FRMD4A	NSCLC ²⁴
SQSTM1	Carcinoma papilar de tiroides ²⁵
AFAP1L2	Carcinoma papilar de tiroides ²⁵
AFAP1	NSCLC ³¹
PPFIBP2	Carcinoma papilar de tiroides ²⁵
EML4	Cáncer papilar de tiroides ²⁶
PARD3	NSCLC ²⁷
UVELD	Cáncer papilar de tiroides ²⁹
RASGEF1A	Cáncer de mama ³⁰
TEL	<i>In vitro</i> ³⁴
RUFY1	Cáncer colorrectal ³⁵
OLFM4	Cáncer de intestino delgado ³⁶
UEVLD	Carcinoma papilar de tiroides ²⁹
DLG5	Cáncer de tiroides no anaplásico (NAT) ³⁷
RRBP1	Cáncer de colon ³⁸
ETV6	Carcinoma secretor ³⁹

(continuación)

Compañero de fusión	Cáncer o cánceres de ejemplo asociados a RET
1	Grubbs <i>et al.</i> , J. Clin. Endocrinol. Metab. 100:788-793, 2015.
2	Halkova <i>et al.</i> , Human Pathology 46:1962-1969, 2015.
3	Patente de los EE.UU. N.º 9.297.011
4	Patente de los EE.UU. N.º 9.216.172
5	Le Rolle <i>et al.</i> , Oncotarget. 6(30):28929-37, 2015.
6	Antonescu <i>et al.</i> , Am J Surg Pathol. 39(7):957-67, 2015.
7	Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2015/0177246.
8	Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2015/0057335.
9	Publicación de Solicitud de Patente Japonesa N.º 2015/109806A.
10	Publicación de Solicitud de Patente China N.º 105255927A.
11	Fang, <i>et al.</i> Journal of Thoracic Oncology 11.2 (2016): S21-S22.
12	Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º EP3037547A1.
13	Lee <i>et al.</i> , Oncotarget. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, publicación electrónica previa a la impresión, 2016.
14	Saito <i>et al.</i> , Cancer Science 107:713-720, 2016.
15	Pirker <i>et al.</i> , Transl. Lung Cancer Res. 4(6):797-800, 2015.
16	Joung <i>et al.</i> , Histopathology 69(1):45-53, 2016.
17	Publicación de Solicitud de Patente PCT N.º WO 2016/141169.
18	Klugbauer <i>et al.</i> , Cancer Res., 60(24):7028-32, 2000.
19	Bastien <i>et al.</i> , Journal of Molecular Diagnostics, 18(6):1027, Número de resumen: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.
20	Rosenzweig <i>et al.</i> , Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.
21	Su <i>et al.</i> , PLoS One, 11(11): e0165596, 2016.
22	Patente de los EE.UU. N.º 9.487.491.
23	Fugazzola <i>et al.</i> , Oncogene, 13(5):1093-7, 1996.
24	Velcheti <i>et al.</i> , J Thorac Oncol., 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.
25	Iyama <i>et al.</i> , Thyroid, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017.
26	Demeure <i>et al.</i> , World J Surg. 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.
27	Sabari <i>et al.</i> , Oncoscience, Publicaciones anticipadas, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf , 2017.
28	Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2017/0014413.
29	Lu <i>et al.</i> , Oncotarget, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.
30	Hirshfield <i>et al.</i> , Cancer Research, (febrero de 2017) Vol. 77, N.º 4, Sup. 1. Número de resumen: P3-07-02. Información de la reunión: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, Estados Unidos. 6 de diciembre de 2016-10 de diciembre de 2016.
31	Morgensztern <i>et al.</i> , Journal of Thoracic Oncology, (enero de 2017) Vol. 12, N.º 1, Sup. 1, págs. S717-S718, Número de resumen: P1.07-035, Información de la reunión: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Viena, Austria. 4 de diciembre de 2016.
32	Dogan <i>et al.</i> , Laboratory Investigation, (febrero de 2017) Vol. 97, Sup. 1, págs. 323A. Número de resumen: 1298, Información de la reunión: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, Texas, Estados Unidos.
33	Dogan <i>et al.</i> , MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Sup. [2], págs. 323A-323A. MA 1298, 2017.
34	Publicación de Solicitud de Patente PCT N.º WO 2017/146116.
35	Publicación de Solicitud de Patente PCT N.º WO 2017/122815.
36	Reeser <i>et al.</i> , J. Mol. Diagn., 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.
37	Ibrahimpasic <i>et al.</i> , Clin. Cancer Res., doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.
38	Kloosterman <i>et al.</i> , Cancer Res., 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.
39	Skalova <i>et al.</i> , Am. J. Surg. Pathol., 42(2): 234-246 (2018). doi: 10.1097/PAS.0000000000000972

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una o más supresiones (por ejemplo, supresión de un aminoácido en la posición 4), inserciones o una o más mutaciones puntuales en una cinasa RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una supresión de uno o más residuos de la cinasa RET, dando como resultado una actividad constitutiva del dominio cinasa RET.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que da como resultado la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre (véase, por ejemplo, las mutaciones puntuales enumeradas en la **Tabla 2**).

Tabla 2. Sustituciones/Inserciones/Supresiones de aminoácidos activadoras de la proteína cinasa RET

Sustituciones de aminoácidos de RET de ejemplo^A
Posición de aminoácido 2
Posición de aminoácido 3
Posición de aminoácido 4
Posición de aminoácido 5
Posición de aminoácido 6
Posición de aminoácido 7
Posición de aminoácido 8
Posición de aminoácido 11
Posición de aminoácido 12
Posición de aminoácido 13
Posición de aminoácido 20
Posición de aminoácido 32 (por ejemplo, S32L)
Posición de aminoácido 34 (por ejemplo, D34S)
Posición de aminoácido 40 (por ejemplo, L40P)
Posición de aminoácido 56 (por ejemplo, L56M) ³⁰
Posición de aminoácido 64 (por ejemplo, P64L)
Posición de aminoácido 67 (por ejemplo, R67H)
Posición de aminoácido 114 (por ejemplo, R114H)
Posición de aminoácido 136 (por ejemplo, de ácido glutámico a codón de parada)
Posición de aminoácido 145 (por ejemplo, V145G)
Posición de aminoácido 180 (por ejemplo, de arginina a codón de parada)
Posición de aminoácido 200
Posición de aminoácido 292 (por ejemplo, V292M)
Posición de aminoácido 294
Posición de aminoácido 321 (por ejemplo, G321R)
Posición de aminoácido 330 (por ejemplo, R330Q)
Posición de aminoácido 338 (por ejemplo, T338I)
Posición de aminoácido 360 (por ejemplo, R360W)
Posición de aminoácido 373 (por ejemplo, de alanina a desplazamiento de marco de lectura)
Posición de aminoácido 393 (por ejemplo, F393L)
Posición de aminoácido 423 (por ejemplo, G423R) ²⁷
Posición de aminoácido 432
Posición de aminoácido 446 (por ejemplo, G446R) ²⁸
Δ Residuos de aminoácidos 505-506 (supresión de la estirpe germinal en el marco de 6 pares de bases en el exón 7) ³
Posición de aminoácido 510 (por ejemplo, A510V)
Posición de aminoácido 511 (por ejemplo, E511K)
Posición de aminoácido 513 (por ejemplo, G513D) ^{7*}
Posición de aminoácido 515 (por ejemplo, C515S, C515W ⁴)
Posición de aminoácido 525 (por ejemplo, R525W) ^{7*}
Posición de aminoácido 531 (por ejemplo, C531R o duplicación de 9 pares de bases ²)
Posición de aminoácido 532 (por ejemplo, duplicación) ²
Posición de aminoácido 533 (por ejemplo, G533C, G533S)
Posición de aminoácido 550 (por ejemplo, G550E)
Posición de aminoácido 591 (por ejemplo, V591I)
Posición de aminoácido 593 (por ejemplo, G593E)
Posición de aminoácido 595 (por ejemplo, E595D y E595A) ¹⁸
Posición de aminoácido 600 (por ejemplo, R600Q)

(continuación)

Sustituciones de aminoácidos de RET de ejemplo^A
Posición de aminoácido 602 (por ejemplo, I602V) ⁶
Posición de aminoácido 603 (por ejemplo, K603Q, K603E ²)
Posición de aminoácido 606 (por ejemplo, Y606C)
Posición de aminoácido 609 (por ejemplo, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C690C ³²)
Posición de aminoácido 611 (por ejemplo, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Posición de aminoácido 616 (por ejemplo, E616Q) ²³
Posición de aminoácido 618 (por ejemplo, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Posición de aminoácido 619 (por ejemplo, F619F)
Posición de aminoácido 620 (por ejemplo, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Posición de aminoácido 623 (por ejemplo, E623K)
Posición de aminoácido 624 (por ejemplo, D624N)
Posición de aminoácido 630 (por ejemplo, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Posición de aminoácido 631 (por ejemplo, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,
Posición de aminoácido 632 (por ejemplo, E632K, E632G ⁵⁺¹¹)
Δ Residuos de aminoácidos 632-633 (supresión de la estirpe germinal en el marco de 6 pares de bases en el exón 11) ⁹
Posición de aminoácido 633 (por ejemplo, duplicación de 9 pares de bases ²)
Posición de aminoácido 634 (por ejemplo, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A o C634T, o una inserción ELCR ² , o una duplicación de 12 pares de bases ²) (por ejemplo, que provoca MTC)
Posición de aminoácido 635 (por ejemplo, R635G)
Posición de aminoácido 636 (por ejemplo, T636P ² , T636M ⁴)
Posición de aminoácido 640 (por ejemplo, A640G)
Posición de aminoácido 641 (por ejemplo, A641S, A641T ⁸)
Posición de aminoácido 648 (por ejemplo, V648I)
Posición de aminoácido 649 (por ejemplo, S649L) ²⁸
Posición de aminoácido 664 (por ejemplo, A664D)
Posición de aminoácido 665 (por ejemplo, H665Q)
Posición de aminoácido 666 (por ejemplo, K666E, K666M, K666N, K666R)
Posición de aminoácido 675 (T675T, cambio de nucleótido silencioso) ¹⁸
Posición de aminoácido 686 (por ejemplo, S686N)
Posición de aminoácido 689 (por ejemplo, S689T) ¹⁸
Posición de aminoácido 691 (por ejemplo, G691S)
Posición de aminoácido 694 (por ejemplo, R694Q)
Posición de aminoácido 700 (por ejemplo, M700L)
Posición de aminoácido 706 (por ejemplo, V706M, V706A)
Posición de aminoácido 713, variante de corte y empalme (por ejemplo, E713K) ⁶
Posición de aminoácido 732 (por ejemplo, E732K) ²⁰
Posición de aminoácido 736 (por ejemplo, G736R) ⁶
Posición de aminoácido 748 (por ejemplo, G748C)
Posición de aminoácido 750 (por ejemplo, A750P)
Posición de aminoácido 765 (por ejemplo, S765P)
Posición de aminoácido 766 (por ejemplo, P766S, P766M ⁶)
Posición de aminoácido 768 (por ejemplo, E768Q, E768D)
Posición de aminoácido 769 (por ejemplo, L769L)
Posición de aminoácido 770 (por ejemplo, R770Q)
Posición de aminoácido 771 (por ejemplo, D771N)
Posición de aminoácido 777 (por ejemplo, N777S)

(continuación)

Posición de aminoácido 778 (por ejemplo, V778I)
Posición de aminoácido 781 (por ejemplo, Q781R)
Posición de aminoácido 788 (por ejemplo, I788I ³²)
Posición de aminoácido 790 (por ejemplo, L790F)
Posición de aminoácido 791 (por ejemplo, Y791F, Y791N ²⁴)
Posición de aminoácido 802
Posición de aminoácido 804 (por ejemplo, V804L ^{15,16} , V804M ^{15,16} , V804E ¹²) (por ejemplo, que provoca MTC)
Posición de aminoácido 805 (por ejemplo, E805K)
Posición de aminoácido 804/805 (por ejemplo, V804M/E805K) ¹⁷
Posición de aminoácido 806 (por ejemplo, Y806F, Y806S ¹² , Y806G, Y806C ^{2,12,14} , Y806E ¹⁴ , Y806H ¹² , Y806N ¹² , Y806Y ³²)
Posición de aminoácido 810 (por ejemplo, G810R ¹² , G810S ¹² , G810A ¹³)
Posición de aminoácido 818 (por ejemplo, E818K)
Posición de aminoácido 819 (por ejemplo, S819I)
Posición de aminoácido 823 (por ejemplo, G823E)
Posición de aminoácido 826 (por ejemplo, Y826M, Y826S) ¹⁰
Posición de aminoácido 833 (por ejemplo, R833C)
Posición de aminoácido 836 (por ejemplo, S836S) ¹⁹
Posición de aminoácido 841 (por ejemplo, P841L, P841P)
Posición de aminoácido 843 (por ejemplo, E843D)
Posición de aminoácido 844 (por ejemplo, R844W, R844Q, R844L)
Posición de aminoácido 848 (por ejemplo, M848T)
Posición de aminoácido 852 (por ejemplo, I852M)
Posición de aminoácido 865 (por ejemplo, L865V) ¹²
Posición de aminoácido 866 (por ejemplo, A866W) ³³
Posición de aminoácido 870 (por ejemplo, L870F) ¹²
Posición de aminoácido 873 (por ejemplo, R873W)
Posición de aminoácido 876 (por ejemplo, A876V)
Posición de aminoácido 881 (por ejemplo, L881V)
Posición de aminoácido 882
Posición de aminoácido 883 (por ejemplo, A883F, A883S, A883T)
Posición de aminoácido 884 (por ejemplo, E884K)
Posición de aminoácido 886 (por ejemplo, R886W)
Posición de aminoácido 891 (por ejemplo, S891A, S891S ³²)
Posición de aminoácido 897 (por ejemplo, R897Q)
Posición de aminoácido 898 (por ejemplo, D898V)
Posición de aminoácido 900 (por ejemplo, Y900F) ²²
Posición de aminoácido 901 (por ejemplo, E901K)
Posición de aminoácido 904 (por ejemplo, S904F, S904S, S904C ²)
Posición de aminoácido 905 (por ejemplo, Y905F) ²²
Posición de aminoácido 907 (por ejemplo, K907E, K907M)
Posición de aminoácido 908 (por ejemplo, R908K)
Posición de aminoácido 911 (por ejemplo, G911D)
Posición de aminoácido 912 (por ejemplo, R912P, R912Q)
Posición de aminoácido 918 (por ejemplo, M918T ² , M918V, M918L ⁶) (por ejemplo, que provoca MTC)
Posición de aminoácido 919 (por ejemplo, A919V)
Posición de aminoácido 921 (por ejemplo, E921K)
Posición de aminoácido 922 (por ejemplo, S922P, S922Y)
Posición de aminoácido 930 (por ejemplo, T930M)

(continuación)

Posición de aminoácido 961 (por ejemplo, F961L)
Posición de aminoácido 972 (por ejemplo, R972G)
Posición de aminoácido 981 (por ejemplo, Y981F) ²²
Posición de aminoácido 982 (por ejemplo, R982C)
Posición de aminoácido 1009 (por ejemplo, M1009V)
Posición de aminoácido 1015 (por ejemplo, Y1015F) ²²
Posición de aminoácido 1017 (por ejemplo, D1017N)
Posición de aminoácido 1041 (por ejemplo, V1041G)
Posición de aminoácido 1064 (por ejemplo, M1064T)
Posición de aminoácido 1096 (por ejemplo, Y1096F) ²¹
Posición de aminoácido 1109 (por ejemplo, M1109T) ³⁴
RET+3 ¹
(Supresión en fase en los exones 6 y 11) ²⁵
(Supresión en fase de 3 pb en el exón 15) ²⁶
Posición de nucleótido 2136+2 (por ejemplo, 2136+2T>G) ²⁹
(del632-636 ins6) ³¹
Posiciones de aminoácidos 791 y 852 (por ejemplo, Y791F + I852M) ³¹
Posiciones de aminoácidos 634 y 852 (por ejemplo, C634R + I852M) ³¹
^A Las mutaciones de cinasa RET que se muestran pueden ser mutaciones activadoras y/o conferir una mayor resistencia de la cinasa RET a un inhibidor de la cinasa RET y/o a un inhibidor multicinasa (MKI), por ejemplo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre.
¹ Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2014/0272951.
² Krampitz <i>et al.</i> , Cancer 120:1920-1931, 2014.
³ Latteyer, <i>et al.</i> , J. Clin. Endocrinol. Metab. 101(3):1016-22, 2016.
⁴ Silva, <i>et al.</i> Endocrine 49.2:366-372, 2015.
⁵ Scollo, <i>et al.</i> , Endocr. J. 63(1):87-91, 2016.
⁶ Jovanovic, <i>et al.</i> , Prilozi 36(1):93-107, 2015.
⁷ Qi, <i>et al.</i> , Oncotarget. 6(32):33993-4003, 2015. *R525W y G513D parecen actuar en combinación con S891A para potenciar la actividad oncogénica.
⁸ Kim, <i>et al.</i> ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.
⁹ Cecchirini, <i>et al.</i> Oncogene, 14, 2609-2612, 1997.
¹⁰ Karrasch, <i>et al.</i> Eur. Thyroid J., 5(1):73-7, 2016.
¹¹ Scollo <i>et al.</i> , Endocr. J. 63:87-91, 2016.
¹² Publicación de Solicitud de Patente PCT N.º WO 2016/127074.
¹³ Huang <i>et al.</i> , Mol. Cancer Ther., 5 de agosto de 2016. pii: molcanther.0258.2016. [Publicación electrónica previa a la impresión].
¹⁴ Carlomagno, <i>et al.</i> , Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41,2009.
¹⁵ Yoon <i>et al.</i> , J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.
¹⁶ Patente de los EE.UU. N.º 8.629.135.
¹⁷ Cranston, <i>et al.</i> , Cancer Res. 66(20): 10179-87, 2006.
¹⁸ Kheiroddin <i>et al.</i> , Clin. Lab. 62(5):871-6, 2016.
¹⁹ Ceolin <i>et al.</i> , PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.
²⁰ Mamedova <i>et al.</i> , Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
²¹ Liu <i>et al.</i> , J. Biol. Chem., 271(10): 5309-12, 1995.
²² Kato <i>et al.</i> , Cancer Res., 62: 2414-22, 2002.
²³ Grey <i>et al.</i> , Endocrine Pathology, doi: 10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.
²⁴ De Almeida <i>et al.</i> , Endocrine Reviews, 2016, Vol. 37, N.º 2, Sup. Suplemento 1. Número de resumen: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, EE.UU. 1 de abril de 2016-4 de abril de 2016.
²⁵ Vanden <i>et al.</i> , Annals of Oncology, 2016, Vol. 27, Sup. Suplemento 6. Número de resumen: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Dinamarca. 7 de octubre de 2016-11 de octubre de 2016.
²⁶ Romei <i>et al.</i> , European Thyroid Journal (agosto de 2016) Vol. 5, Sup. Suplemento 1, pág. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Dinamarca. 3 de septiembre de 2016-6 de septiembre de 2016.
²⁷ Lee <i>et al.</i> , Oncotarget, 8(4): 6579-6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.
²⁸ Zhang <i>et al.</i> , Laboratory Investigation, (febrero de 2017) Vol. 97, Sup. 1, págs. 209A. Número de resumen: 840,

(continuación)

Información de la reunión: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, Texas, Estados Unidos.

²⁹ Borecka *et al.*, European Journal of Cancer, (julio de 2016) Vol. 61, N.º 1, págs. S26, Número de resumen: 162, Información de la reunión: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, Reino Unido.

³⁰ Corsello *et al.*, Endocrine Reviews, (junio de 2014) Vol. 35, N.º 3, Sup. S, págs. SUN-0322, Información de la reunión: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, Illinois, EE.UU., 21-24 de junio de 2014.

³¹ Gazizova *et al.*, Endocrine Reviews, (junio de 2014) Vol. 35, N.º 3, Sup. S, págs. SAT-0304, Información de la reunión: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, Illinois, EE.UU., 21-24 de junio de 2014.

³² Sromek *et al.*, Endocr Pathol., doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

³³ Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2017/0267661.

³⁴ Davila *et al.*, Rare Tumors, 2017; 9(2): 6834. doi: 10.4081/rt.2017.6834.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que da como resultado la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre (véase, por ejemplo, las mutaciones puntuales enumeradas en la **Tabla 2a**).

Tabla 2a Mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de proteína RET cinasa de ejemplo

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo^A
Posición de aminoácido 20
Posición de aminoácido 32 (por ejemplo, S32L)
Posición de aminoácido 34 (por ejemplo, D34S)
Posición de aminoácido 40 (por ejemplo, L40P)
Posición de aminoácido 64 (por ejemplo, P64L)
Posición de aminoácido 67 (por ejemplo, R67H)
Posición de aminoácido 114 (por ejemplo, R114H)
Posición de aminoácido 145 (por ejemplo, V145G)
Posición de aminoácido 200
Posición de aminoácido 292 (por ejemplo, V292M)
Posición de aminoácido 294
Posición de aminoácido 321 (por ejemplo, G321R)
Posición de aminoácido 330 (por ejemplo, R330Q)
Posición de aminoácido 338 (por ejemplo, T338I)
Posición de aminoácido 360 (por ejemplo, R360W)
Posición de aminoácido 393 (por ejemplo, F393L)
Posición de aminoácido 432
Δ Residuos de aminoácidos 505-506 (supresión de la estirpe germinal en fase de 6 pares de bases en el exón 7)
Posición de aminoácido 510 (por ejemplo, A510V)
Posición de aminoácido 511 (por ejemplo, E511K)
Posición de aminoácido 513 (por ejemplo, G513D)
Posición de aminoácido 515 (por ejemplo, C515S, CS15W ⁴)
Posición de aminoácido 525 (por ejemplo, R525W)
Posición de aminoácido 531 (por ejemplo, C531R, o duplicación de 9 pares de bases)
Posición de aminoácido 532 (por ejemplo, duplicación)
Posición de aminoácido 533 (por ejemplo, G533C, G533S)
Posición de aminoácido 550 (por ejemplo, G550E)
Posición de aminoácido 591 (por ejemplo, V591I)
Posición de aminoácido 593 (por ejemplo, G593E)
Posición de aminoácido 595 (por ejemplo, E595D y E595A)
Posición de aminoácido 600 (por ejemplo, R600Q)
Posición de aminoácido 602 (por ejemplo, I602V)

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo^A
Posición de aminoácido 603 (por ejemplo, K603Q, K603E)
Posición de aminoácido 606 (por ejemplo, Y606C)
Posición de aminoácido 609 (por ejemplo, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Posición de aminoácido 611 (por ejemplo, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Posición de aminoácido 616 (por ejemplo, E616Q)
Posición de aminoácido 618 (por ejemplo, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Posición de aminoácido 620 (por ejemplo, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Posición de aminoácido 623 (por ejemplo, E623K)
Posición de aminoácido 624 (por ejemplo, D624N)
Posición de aminoácido 630 (por ejemplo, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Posición de aminoácido 631 (por ejemplo, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,
Posición de aminoácido 632 (por ejemplo, E632K, E632G)
Δ Residuos de aminoácidos 632-633 (supresión de la estirpe germinal en fase de 6 pares de bases en el exón 11)
Posición de aminoácido 633 (por ejemplo, duplicación de 9 pares de bases)
Posición de aminoácido 634 (por ejemplo, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A o C634T, o una inserción ELCR, o una duplicación de 12 pares de bases) (por ejemplo, que provoca MTC)
Posición de aminoácido 635 (por ejemplo, R635G)
Posición de aminoácido 636 (por ejemplo, T636P, T636M)
Posición de aminoácido 640 (por ejemplo, A640G)
Posición de aminoácido 641 (por ejemplo, A641S, A641T)
Posición de aminoácido 648 (por ejemplo, V648I)
Posición de aminoácido 649 (por ejemplo, S649L)
Posición de aminoácido 664 (por ejemplo, A664D)
Posición de aminoácido 665 (por ejemplo, H665Q)
Posición de aminoácido 666 (por ejemplo, K666E, K666M, K666N, K666R)
Posición de aminoácido 686 (por ejemplo, S686N)
Posición de aminoácido 689 (por ejemplo, S689T)
Posición de aminoácido 691 (por ejemplo, G691S)
Posición de aminoácido 694 (por ejemplo, R694Q)
Posición de aminoácido 700 (por ejemplo, M700L)
Posición de aminoácido 706 (por ejemplo, V706M, V706A)
Posición de aminoácido 713, variante de corte y empalme (por ejemplo, E713K)
Posición de aminoácido 732 (por ejemplo, E732K)
Posición de aminoácido 736 (por ejemplo, G736R)
Posición de aminoácido 748 (por ejemplo, G748C)
Posición de aminoácido 750 (por ejemplo, A750P)
Posición de aminoácido 765 (por ejemplo, S765P)
Posición de aminoácido 766 (por ejemplo, P766S, P766M)
Posición de aminoácido 768 (por ejemplo, E768Q, E768D)
Posición de aminoácido 769 (por ejemplo, L769L)
Posición de aminoácido 770 (por ejemplo, R770Q)
Posición de aminoácido 771 (por ejemplo, D771N)
Posición de aminoácido 777 (por ejemplo, N777S)
Posición de aminoácido 778 (por ejemplo, V778I)
Posición de aminoácido 781 (por ejemplo, Q781R)
Posición de aminoácido 790 (por ejemplo, L790F)
Posición de aminoácido 791 (por ejemplo, Y791F, Y791N)
Posición de aminoácido 802

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo^A
Posición de aminoácido 804 (por ejemplo, V804L, V804M, V804E) (por ejemplo, que provoca MTC)
Posición de aminoácido 805 (por ejemplo, E805K)
Posición de aminoácido 804/805 (por ejemplo, V804M/E805K)
Posición de aminoácido 806 (por ejemplo, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Posición de aminoácido 810 (por ejemplo, G810R, G810S, G810A)
Posición de aminoácido 818 (por ejemplo, E818K)
Posición de aminoácido 819 (por ejemplo, S819I)
Posición de aminoácido 823 (por ejemplo, G823E)
Posición de aminoácido 826 (por ejemplo, Y826M, Y826S)
Posición de aminoácido 833 (por ejemplo, R833C)
Posición de aminoácido 836 (por ejemplo, S836S)
Posición de aminoácido 841 (por ejemplo, P841L, P841P)
Posición de aminoácido 843 (por ejemplo, E843D)
Posición de aminoácido 844 (por ejemplo, R844W, R844Q, R844L)
Posición de aminoácido 848 (por ejemplo, M848T)
Posición de aminoácido 852 (por ejemplo, I852M)
Posición de aminoácido 865 (por ejemplo, L865V)
Posición de aminoácido 870 (por ejemplo, L870F)
Posición de aminoácido 873 (por ejemplo, R873W)
Posición de aminoácido 876 (por ejemplo, A876V)
Posición de aminoácido 881 (por ejemplo, L881V)
Posición de aminoácido 882
Posición de aminoácido 883 (por ejemplo, A883F, A883S, A883T)
Posición de aminoácido 884 (por ejemplo, E884K)
Posición de aminoácido 886 (por ejemplo, R886W)
Posición de aminoácido 891 (por ejemplo, S891A)
Posición de aminoácido 897 (por ejemplo, R897Q)
Posición de aminoácido 898 (por ejemplo, D898V)
Posición de aminoácido 900 (por ejemplo, Y900F)
Posición de aminoácido 901 (por ejemplo, E901K)
Posición de aminoácido 904 (por ejemplo, S904F, S904S, S904C)
Posición de aminoácido 907 (por ejemplo, K907E, K907M)
Posición de aminoácido 908 (por ejemplo, R908K)
Posición de aminoácido 911 (por ejemplo, G911D)
Posición de aminoácido 912 (por ejemplo, R912P, R912Q)
Posición de aminoácido 918 (por ejemplo, M918T, M918V, M918L) (por ejemplo, que provoca MTC)
Posición de aminoácido 919 (por ejemplo, A919V)
Posición de aminoácido 921 (por ejemplo, E921K)
Posición de aminoácido 922 (por ejemplo, S922P, S922Y)
Posición de aminoácido 930 (por ejemplo, T930M)
Posición de aminoácido 961 (por ejemplo, F961L)
Posición de aminoácido 972 (por ejemplo, R972G)
Posición de aminoácido 982 (por ejemplo, R982C)
Posición de aminoácido 1009 (por ejemplo, M1009V)
Posición de aminoácido 1015 (por ejemplo, Y1015F)
Posición de aminoácido 1017 (por ejemplo, D1017N)
Posición de aminoácido 1041 (por ejemplo, V1041G)
Posición de aminoácido 1064 (por ejemplo, M1064T)

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo^A	
Posición de aminoácido 1096 (por ejemplo, Y1096F)	
RET+3	
(Supresión en fase en los exones 6 y 11)	
(Supresión en fase de 3 pb en el exón 15)	
^A Las mutaciones de cinasa RET que se han mostrado anteriormente pueden ser mutaciones activadoras y/o pueden conferir una mayor resistencia de la cinasa RET a un inhibidor de RET y/o a un inhibidor multicinasa (MKI), por ejemplo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre.	

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una variante de corte y empalme en un ARNm de RET, lo que da como resultado una proteína expresada que es una variante de corte y empalme alternativa de RET que tiene al menos un residuo suprimido (en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre) que tiene como resultado una actividad constitutiva de un dominio cinasa RET.

Como se define en el presente documento, un "inhibidor de la cinasa RET" incluye cualquier compuesto que presente actividad de inhibición de RET. En algunas realizaciones, un inhibidor de la cinasa RET es selectivo para una cinasa RET. Los inhibidores de la cinasa RET de ejemplo pueden presentar una actividad de inhibición (CI_{50}) frente a una cinasa RET inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 25 nM, inferior a aproximadamente 10 nM o inferior a aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un inhibidor de la cinasa RET puede presentar una actividad de inhibición (CI_{50}) frente a una cinasa RET inferior a aproximadamente 25 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM o inferior a aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo como se proporciona en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, un "primer inhibidor de la cinasa RET" o "primer inhibidor de RET" es un inhibidor de la cinasa RET, como se define en el presente documento, pero que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, un "segundo inhibidor de la cinasa RET" o un "segundo inhibidor de RET" es un inhibidor de la cinasa RET como se define en el presente documento, pero que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento. Cuando hay presente tanto un primer como un segundo inhibidor de RET en un método proporcionado en el presente documento, el primer y el segundo inhibidor de la cinasa RET son diferentes.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que tiene como resultado la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones o inserciones o supresiones de aminoácidos en un gen de RET que da como resultado la producción de una cinasa RET que tiene uno o más aminoácidos insertados o eliminados, en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre. En algunos casos, la cinasa RET resultante es más resistente a la inhibición de su actividad fosfotransferasa por uno o más primeros inhibidores de la cinasa RET, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no incluye la misma mutación. Dichas mutaciones, opcionalmente, no disminuyen la sensibilidad de la célula cancerosa o tumor que tiene la cinasa RET al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, en comparación con una célula cancerosa o un tumor que no incluye la mutación particular de resistencia a inhibidores de RET). En dichas realizaciones, una mutación de resistencia a inhibidores de RET puede dar como resultado una cinasa RET que tenga uno o más de una $V_{máx}$ aumentada, una K_m para ATP disminuida y una K_D aumentada para un primer inhibidor de la cinasa RET, cuando está en presencia de un primer inhibidor de la cinasa RET, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no tiene la misma mutación en presencia del mismo inhibidor de la cinasa RET.

En otras realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que da como resultado la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones de aminoácidos en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre, y que tiene una mayor resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no incluye la misma mutación. En dichas realizaciones, una mutación de resistencia a inhibidores de RET puede dar como resultado una cinasa RET que tenga uno o más de una $V_{máx}$ aumentada, una K_m disminuida y una K_D disminuida en presencia de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no tiene la misma mutación en presencia del mismo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir, por ejemplo, mutaciones puntuales,

inserciones o supresiones en y cerca del sitio de unión a ATP en la estructura terciaria de la cinasa RET (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 811, 881 y 892 de una cinasa RET de tipo silvestre, por ejemplo, la cinasa RET de tipo silvestre de ejemplo descrita en el presente documento), incluyendo un residuo guardián (por ejemplo, la posición de aminoácido 804 en una cinasa RET de tipo silvestre), los residuos del bucle P (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 730-737 en una cinasa RET de tipo silvestre), los residuos en o cerca del motivo DFG (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 888-898 en una cinasa RET de tipo silvestre) y los residuos de aminoácidos del frente de disolvente de la hendidura de ATP (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 758, 811 y 892 de una cinasa RET de tipo silvestre). Los ejemplos adicionales de estos tipos de mutaciones incluyen cambios en residuos que pueden afectar a la actividad enzimática y/o a la unión a fármacos, incluyendo residuos en el bucle de activación (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 891-916 de una cinasa RET de tipo silvestre), residuos cerca o que interaccionan con el bucle de activación, residuos que contribuyen a conformaciones de enzimas activas o inactivas, cambios que incluyen mutaciones, supresiones e inserciones en el bucle que precede a la hélice C y en la hélice C (por ejemplo, las posiciones de aminoácidos 768-788 en una proteína RET de tipo silvestre). En algunas realizaciones, la proteína RET de tipo silvestre es la cinasa RET de tipo silvestre de ejemplo descrita en el presente documento. Los residuos o regiones de residuos específicos que pueden cambiar (y que son mutaciones de resistencia a inhibidores de RET) incluyen los enumerados en la Tabla 3, con numeración basada en la secuencia de la proteína RET de tipo silvestre humana (por ejemplo, SEQ ID NO: 1). Como pueden apreciar los expertos en la materia, una posición de aminoácido en una secuencia de proteína de referencia que corresponde a una posición de aminoácido específica en la SEQ ID NO: 1 se puede determinar alineando la secuencia de proteína de referencia con la SEQ ID NO: 1 (por ejemplo, usando un programa de software, tal como ClustalW2). Se muestran ejemplos adicionales de posiciones de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en la Tabla 4. Los cambios en estos residuos pueden incluir uno o más cambios de aminoácidos, inserciones de aminoácidos dentro de las secuencias o flanqueando las mismas y supresiones de aminoácidos dentro de las secuencias o flanqueando las mismas. Véanse también J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch y C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database", *Nucleic Acids Res.*, vol. 44, n.º D1, págs. D365-D371, 2016.

Secuencia de ejemplo de la proteína RET humana madura (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG	LRLLLLLLLP	LLGKVALGLY	FSRDAYWEKL	YVDQAAGTPL	LYVHALRDAP	EEVPSFRLGQ
HLVGTYRTRL	HENNWICIQE	DTGLLYLNRS	LDHSSWEKLS	VRNRGFPLLT	VYLVFLSPT	SLREGECQWP
GCARVYFSFF	NTSFACSSL	KPRELCFPET	RPSFRIENR	PPGTFHQFRL	LPVQFLCPNI	SVAYRLLEGE
GLPFRCAPDS	LEVSTRWALD	REQREKYELV	AVCTVHAGAR	EEVVMVFPFV	TVYDEDDSDAP	TFPAGVDTAS
AVVEFKRKED	TVVATLRVFD	ADVVPASGEL	VRRYTSTLLP	GDTWAQQTFR	VEHWPNETSV	QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR	NLSISENRTM	QLAVLVNDS	FQGGAGVLL	LHFNVSVPV	SLHLPSTYS	SVSRARRFA
QIGKVCVENC	QAFSGINVQY	KLHSSGANCS	TLGVVTS AED	TSGILFVNDT	KALRRPKCAE	LHYMVVATDQ
QTSRQAQAQL	LVTVEGSYVA	EEAGCPLSCA	VSKRRLECEE	CGGLGSP TGR	CEWRQGDGKG	ITRNFSTCSP
STKTCPDGHC	DVVTQDINI	CPQDCLRGS	VGGHEPGEP	GIKAGYGTCN	CFPEEEKCF	EPEDIQDPLC
DELCRTVIAA	AVLFSFIVSV	LLSAFCIH CY	HKFAHKPPIS	SAEMTFRRPA	QAFVPSYSSS	GARRPSLD SM
ENQVSVD A FK	ILEDPKWEFP	RKNLVLGKTL	GEGEFGKVVK	ATAFHLKGRA	GYTTVAVKML	KENASPS ELR
DLLSEFNVLK	QVNHPHVIKL	YGACSQDGPL	LLIVEYAKYG	SLRGFLRESR	KVGPGYLGSG	GSRNSSSLDH
PDERALTMGD	LISFAWQISQ	GMQYLAEMKL	VHRDLAARNI	LVAEGRKM KI	SDFGLSRD VY	EEDSYVKRSQ
GRIPVKWMAI	ESLFDHIYTT	QSDVWSFGVL	LWEIVTLGGN	PYPGIPPERL	FNLLKTGH RM	ERPDNCSEEM
YRLMLQCWKQ	EPDKRPVFAD	ISKDLEKMMV	KRRDYLDLAA	STPSDSL IYD	DGLSEETPL	VDCNNAPLPR
ALPSTWIENK	LYGMSDPNWP	GESPVLTRA	DGTNTGFPRY	PNDVYANWM	LSPSAAKLMD	TFDS

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de pacientes que desarrollan cánceres con mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (por ejemplo, que dan como resultado un aumento de la resistencia a un primer inhibidor de RET, por ejemplo, una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E, y/o una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4) mediante dosificación en combinación o como terapia posterior o adicional (por ejemplo, de seguimiento) a los tratamientos farmacológicos existentes (por ejemplo, otros inhibidores de la cinasa RET; por ejemplo, primeros y/o segundos inhibidores de la cinasa RET). En el presente documento se describen de inhibidores primer y segundo de la cinasa RET de ejemplo. En algunas realizaciones, un primer o segundo inhibidor de la cinasa RET puede seleccionarse del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, apatinib, sitravatinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, LOXO-292, BLU667 y BLU6864.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I o las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan para tratar un cáncer que se ha identificado que tiene una o más mutaciones de resistencia a

inhibidores de RET (que dan como resultado una mayor resistencia a un primer o segundo inhibidor de RET, por ejemplo, una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E). En las Tablas 3 y 4 se enumeran ejemplos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

5

Tabla 3. Mutaciones de resistencia a inhibidores de RET

Mutaciones de resistencia de RET de ejemplo
Posición de aminoácido 732 (por ejemplo, E732K) ⁷
Posición de aminoácido 788 (por ejemplo, I788N) ⁸
Posición de aminoácido 790 (por ejemplo, L790F) ⁹
Posición de aminoácido 804 (por ejemplo, V804M ^{1,2} , V804L ^{1,2} , V804E ⁶)
Posición de aminoácido 804/805 (por ejemplo, V804M/E805K) ³
Posición de aminoácido 806 (por ejemplo, Y806C ^{4,6} , Y806E ⁴ , Y806S ⁶ , Y806H ⁶ , Y806N ⁶)
Posición de aminoácido 810 (por ejemplo, G810A ⁵ , G810R ⁶ , G810S ⁶)
Posición de aminoácido 865 (por ejemplo, L865V ⁶)
Posición de aminoácido 870 (por ejemplo, L870F ⁶)
¹ Yoon <i>et al.</i> , J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.
² Patente de los EE.UU. N.º 8.629.135.
³ Cranston, <i>et al.</i> , Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006.
⁴ Carlomagno, <i>et al.</i> , Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009.
⁵ Huang <i>et al.</i> , Mol. Cancer Ther., 5 de agosto de 2016. pii: molcanther.0258.2016. [Publicación electrónica previa a la impresión].
⁶ Publicación de Solicitud de Patente PCT N.º WO 2016/127074.
⁷ Mamedova <i>et al.</i> , Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
⁸ Plenker <i>et al.</i> , Sci. Transl. Med., 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.
⁹ Kraft <i>et al.</i> , Cancer Research, 2017, Vol. 77, N.º 13, Sup. Suplemento 1. Número de resumen: 4882; American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017. Washington, CD, Estados Unidos. 1 de abril de 2017-5 de abril de 2017.

Tabla 4. Posiciones de aminoácidos de ejemplo adicionales de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET

Aminoácido y posición de RET	Mutación de ejemplo	Justificación mecanicística de la resistencia
L730	P	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
G731	V	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
E732	K	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
G733	V	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
E734	K	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L760	M	Efecto conformacional activo
K761	E	Efecto conformacional activo
E762	K	Efecto conformacional activo
N763	D	Efecto conformacional activo
A764	V	Efecto conformacional activo
S765	N	Efecto conformacional activo
P766	A	Efecto conformacional activo
S767	C	Efecto conformacional activo
E768	K	Efecto conformacional activo
L779	M	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
I788	M	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo

(continuación)

Aminoácido y posición de RET	Mutación de ejemplo	Justificación mecanicística de la resistencia
M868	R	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
K869	E	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L870	Q	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
V871	M	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
H872	R	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
R873	P	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
D874	Y	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L881	R	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L895	M	Efecto conformacional activo
S896	N	Efecto conformacional activo
R897	C	Efecto conformacional activo
D898	Y	Efecto conformacional activo
V899	G	Efecto conformacional activo
Y900	D	Efecto conformacional activo
E901	K	Efecto conformacional activo
E902	K	Efecto conformacional activo
D903	Y	Efecto conformacional activo
S904	C	Efecto conformacional activo
Y905	D	Efecto conformacional activo
V906	M	Efecto conformacional activo
K907	E	Efecto conformacional activo
R908	P	Efecto conformacional activo
S909	C	Efecto conformacional activo
Q910	R	Efecto conformacional activo
G911	C	Efecto conformacional activo
R912	P	Efecto conformacional activo

El papel oncogénico de RET se describió por primera vez en el carcinoma papilar de tiroides (PTC, por sus siglas en inglés) (Grieco *et al.*, Cell, 1990, 60, 557-63), que surge de las células tiroideas foliculares y es la neoplasia maligna más frecuente de la glándula tiroides. Aproximadamente el 20-30 % de los PTC albergan reordenamientos cromosómicos somáticos (translocaciones o inversiones) que unen el promotor y las porciones en 5' de genes de expresión constitutiva, no relacionados, al dominio tirosina cinasa RET (Greco *et al.*, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54), lo que conduce a su expresión ectópica en las células tiroideas. Las proteínas de fusión generadas por dichos reordenamientos se denominan proteínas "RET/PTC". Por ejemplo, RET/PTC 1 es una fusión entre CCDD6 y RET que se encuentra normalmente en los carcinomas papilares de tiroides. De manera similar, tanto RET/PTC3 como RET/PTC4 son fusiones de ELE1 y RET que se encuentran normalmente en los carcinomas papilares de tiroides, aunque los eventos de fusión resultantes de RET/PTC3 y RET/PTC4 conducen a diferentes proteínas con diferentes pesos moleculares (véase, por ejemplo, Fugazzola *et al.*, Oncogene, 13(5):1093-7, 1996). Algunas fusiones de RET asociadas a PTC no se denominan "RET/PTC", en su lugar se las conoce como la propia proteína de fusión. Por ejemplo, se encuentra fusión entre RET y tanto ELKS como PCM1 en los PTC, pero las proteínas de fusión se denominan ELKS-RET y PCM1-RET (véase, por ejemplo, Romei y Elisei, Front. Endocrinol. (Lausanne), 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). El papel de los reordenamientos RET-PTC en la patogenia del PTC se ha confirmado en ratones transgénicos (Santoro *et al.*, Oncogene, 1996, 12, 1821-6). Hasta la fecha, se han identificado diversos compañeros de fusión, de PTC y otros tipos de cáncer, de modo que se proporciona un dominio de interacción proteína/proteína que induce la dimerización de RET independiente de ligando y actividad cinasa constitutiva (véase, por ejemplo, Tabla 1). Recientemente, una inversión pericéntrica de 10,6 Mb en el cromosoma 10, en donde se

cartografía el gen de RET, se ha identificado en aproximadamente el 2 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, generando diferentes variantes del gen quimérico KIF5B-RET (Ju *et al.*, Genome Res., 2012, 22, 436-45; Kohno *et al.*, 2012, Nature Med., 18, 375-7; Takeuchi *et al.*, Nature Med., 2012, 18, 378-81; Lipson *et al.*, 2012, Nature Med., 18, 382-4). Los transcritos de fusión están altamente expresados y todas las proteínas quiméricas resultantes contienen la porción N-terminal de la región de hélice superenrollada de KIF5B, que participa en la homodimerización y la totalidad del dominio cinasa RET. Ninguno de los pacientes positivos para RET alberga otras alteraciones oncogénicas conocidas (tales como EGFR o mutación K-Ras, translocación ALK), lo que respalda la posibilidad de que la fusión KIF5B-RET podría ser una mutación impulsora del adenocarcinoma de pulmón. El potencial oncogénico de KIF5B-RET se ha confirmado mediante la transfección del gen de fusión en las estirpes celulares cultivadas: de manera similar a lo que se ha observado con las proteínas de fusión RET-PTC, KIF5B-RET está constitutivamente fosforilada e induce la transformación de NIH-3T3 y el crecimiento independiente de IL-3 de las células BA-F3. Sin embargo, se han identificado otras proteínas de fusión de RET en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, tales como la proteína de fusión CCDC6-RET, que desempeña una función clave en la proliferación de la estirpe celular de adenocarcinoma de pulmón humano LC-2/ad (Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(12): 1872-1876). Se ha demostrado que los inhibidores de RET son útiles en el tratamiento de cánceres de pulmón que implican reordenamientos de RET (Drilon, A.E. *et al.* J Clin Oncol 33, 2015 (supl; res. 8007)). También se han identificado proteínas de fusión de RET en pacientes con cáncer colorrectal (Song Eun-Kee, *et al.* International Journal of Cancer, 2015, 136: 1967-1975).

Además de los reordenamientos de la secuencia de RET, las mutaciones puntuales de ganancia de función del protooncogén de RET también impulsan los eventos oncogénicos, como se muestra en el carcinoma medular de tiroides (MTC, por sus siglas en inglés), que surge de las células parafoliculares productoras de calcitonina (de Groot, *et al.*, Endocrine Rev., 2006, 27, 535-60; Wells y Santoro, Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7119-7122). Aproximadamente el 25 % de los MTC se asocian a neoplasias múltiples endocrinas de tipo 2 (MEN2), un grupo de síndromes de cáncer hereditario que afectan a los órganos neuroendocrinos provocada por mutaciones puntuales activadoras de la estirpe germinal de RET. En los subtipos MEN2 (MEN2A, MEN2B y MTC/FMTC familiar), las mutaciones en el gen de RET tienen una fuerte correlación fenotipo-genotipo que definen diferentes agresividades del MTC y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En las mutaciones del síndrome MEN2A implican uno de los seis residuos de cisteína (principalmente C634) localizados en la región extracelular rica en cisteína, que conduce a la homodimerización independiente de ligando y la activación de RET constitutiva. Los pacientes desarrollan MTC a una edad temprana (inicio a los 5-25 años) y también pueden desarrollar feocromocitoma (50 %) e hiperparatiroidismo. MEN2B está principalmente producido por la mutación M918T, que se ubica en el dominio cinasa. Esta mutación activa constitutivamente la RET en su estado monomérico y altera el reconocimiento del sustrato por la cinasa. El síndrome MEN2B se caracteriza por un inicio temprano (< 1 año) y una forma muy agresiva de MTC, feocromocitoma (50 % de los pacientes) y ganglioneuromas. En el FMTC la única manifestación de la enfermedad es MTC, que por lo general se produce en la edad adulta. Se han detectado muchas mutaciones diferentes, que abarcan a la totalidad del gen de RET. El 75 % restante de los casos de MTC son esporádicos y aproximadamente el 50 % de ellos albergan mutaciones somáticas de RET: la mutación más frecuente es M918T que, como en MEN2B, se asocia al fenotipo más agresivo. También se han descrito mutaciones puntuales somáticas de RET en otros tumores, tales como el cáncer colorrectal (Wood *et al.*, Science, 2007, 318, 1108-13) y carcinoma pulmonar microcítico (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).

Se ha descubierto que se expresan componentes de señalización de RET en tumores de mama primarios e interactúan funcionalmente con la vía co-receptor de estrógenos en estirpes celulares de tumor de mama (Boulay *et al.*, Cancer Res. 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho *et al.*, Oncogene, 2010, 29, 4648-57), mientras que la expresión y activación de RET por los ligandos de la familia de GDNF podrían desempeñar una función importante en la invasión perineural por diferentes tipos de células cancerosas (Ito *et al.*, Surgery, 2005, 138, 788-94; Gil *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi *et al.*, Cancer, 2002, 94, 167-74).

RET se expresa también en el 30-70 % de los cánceres de mama invasivos, siendo la expresión relativamente más frecuente en los tumores positivos para el receptor de estrógenos (Plaza-Menacho, I., *et al.*, Oncogene, 2010, 29, 4648-4657; Essegir, 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).

La identificación de reordenamientos RET se ha notificado en un subconjunto de PDX (xenoinjerto derivado del paciente) establecido a partir de cáncer colorrectal. Aunque la frecuencia de dichos eventos en pacientes con cáncer colorrectal queda por definir, estos datos sugieren una función de RET como diana en esta indicación (Gozgit *et al.*, AACR Annual Meeting 2014). Los estudios han demostrado que el promotor de RET está frecuentemente metilado en los cánceres colorrectales, y se identifican mutaciones heterocigóticas sin sentido, que se ha predicho que reducen la expresión de RET, en el 5-10 % de los casos, lo que sugiere que RET podría tener algunas características de un supresor tumoral en cánceres de colon esporádicos (Luo, Y., *et al.*, Oncogene, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., *et al.*, Science, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, Nature, 2012, 487, 330-337).

En la actualidad se está demostrando que un número creciente de tipos tumorales expresan niveles sustanciales de cinasa RET de tipo silvestre, lo que podría tener implicaciones en la progresión y diseminación tumorales. La RET se expresa en el 50-65 % de los carcinomas ductales pancreáticos y la expresión es más frecuente en los tumores

metastásicos y de grado superior (Ito, Y, *et al.*, Surgery, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., *et al.*, J. Int. Med. Res. 2008, 36, 656-664).

En neoplasias de linajes hematopoyéticos, RET se expresa en la leucemia mieloide aguda (LMA) con diferenciación monocítica, así como en la LMMC (Gattei, V. *et al.*, Blood, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., *et al.*, Ann. Hematol, 1998, 77, 207-210; Camos, M., Cancer Res. 2006, 66, 6947-6954). Estudios recientes han identificado reordenamientos cromosómicos raros que implican a la RET en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). La LMMC se asocia con frecuencia a reordenamientos de varias tirosina cinasas, que son el resultado de la expresión de oncoproteínas citosólicas quiméricas que conducen a la activación de las vías de RAS (Kohlmann, A., *et al.*, J. Clin. Oncol. 2010, 28, 2858-2865). En el caso de RET, las fusiones génicas que unen RET con BCR (BCR-RET) o con el compañero oncogén 1 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1OP-RET) se transformaron en las células progenitoras hematopoyéticas y podrían desplazar la maduración de estas células hacia vías monocíticas, probablemente a través del inicio de la señalización de RAS mediada por RET (Ballerini, P., *et al.*, Leukemia, 2012, 26, 2384-2389).

También se ha demostrado que se produce expresión de RET en varios otros tipos de tumores, incluyendo cáncer de próstata, carcinoma de pulmón microcítico, melanoma, carcinoma de células renales y tumores de cabeza y cuello (Narita, N., *et al.*, Oncogene, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., *et al.*, Genes Chromosomes Cancer, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., *et al.*, Urol. Oncol., 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., J Natl Cancer Inst, 1998, 90, 519-523).

En el neuroblastoma, la expresión y la activación de RET por GFL tiene funciones en la diferenciación de células tumorales, colaborando potencialmente con otros receptores de factores neurotróficos para regular negativamente N-Myc, cuya expresión es un marcador de mal pronóstico (Hofstra, R. M., W., *et al.*, Hum. Genet. 1996, 97, 362-364; Petersen, S. y Bogenmann, E., Oncogene, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., Nature Ref. Cancer, 2003, 3, 203-216).

Se conocen inhibidores de múltiples dianas que reaccionan de forma cruzada con RET (Borrello, M.G., *et al.*, Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17(4), 403-419; Solicitudes de Patente internacional N.º WO 2014/141187, WO 2014/184069, y WO 2015/079251). Dichos inhibidores de múltiples dianas (o inhibidores multicinasa o MKI) también pueden estar asociados al desarrollo de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. Véase, por ejemplo, Q. Huang *et al.*, "Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma", Mol. Cancer Ther., n.º 18, págs. 2521-2529, 2016; Yasuyuki Kaneta *et al.*, Resumen B173: Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS-5010, a highly potent and selective RET inhibitor, Mol Cancer Ther 1 de enero de 2018 (17) (Suplemento 1) B173; DOI:10.1158/1535-7163.TARG-17-B173.

En consecuencia, la divulgación proporciona en el presente documento métodos para tratar a un paciente al que se le ha diagnosticado (o identificado) un cáncer que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan en la divulgación métodos para tratar a un paciente que se ha identificado o al que se le ha diagnosticado con un cáncer asociado a RET que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el paciente se ha identificado con o al que se le ha diagnosticado un cáncer asociado a RET a través del uso de un método aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, prueba o ensayo aprobado por la FDA para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o en una muestra de biopsia del paciente o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos de ensayos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la prueba o ensayo se proporciona en forma de un kit. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, el cáncer asociado a RET puede ser un cáncer que incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación también proporciona métodos para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método: (a) detectar un cáncer asociado a RET en el paciente; y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. Algunas realizaciones de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una inmunoterapia). En algunas realizaciones, el sujeto se trató anteriormente con un primer inhibidor de RET o se trató anteriormente con otro tratamiento del cáncer, por ejemplo, resección del tumor o radioterapia. En algunas realizaciones, se determina que el paciente tiene un cáncer asociado a RET a través del uso de un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, prueba o ensayo aprobado por la FDA para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o en una muestra de biopsia del paciente o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos de ensayos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la prueba o ensayo se proporciona en forma de un kit. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, el cáncer asociado a RET puede ser un cáncer que incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que incluyen realizar un ensayo en una muestra

obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, y administrar (por ejemplo, administrar específica o selectivamente) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo al paciente al que se ha determinado que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. Algunas realizaciones de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia). En algunas realizaciones de estos métodos, el sujeto se trató anteriormente con un primer inhibidor de RET o se trató anteriormente con otro tratamiento del cáncer, por ejemplo, resección de un tumor o radioterapia. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que se sospecha que tiene un cáncer asociado a RET, un paciente que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a RET, o un paciente que tiene un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de separación. En algunas realizaciones, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el ensayo es una biopsia líquida. Además, en el presente documento se describen ensayos que pueden usarse en estos métodos. También se conocen ensayos adicionales en la técnica. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET a través de una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo *in vitro*) en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en donde la presencia de una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, identifica que el paciente tiene un cáncer asociado a RET. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET a través de una etapa de realización de un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos cuando la presencia de desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, identifica que el paciente tiene un cáncer asociado a RET. Algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento incluyen, además, registrar en el historial clínico del paciente (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha determinado que el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, a través de la realización del ensayo, debe administrarse un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de separación. En algunas realizaciones, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesite o un paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer en un paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET, por ejemplo, un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el paciente se identifica con o se le diagnostica un cáncer asociado a RET a través del uso de un método aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o una muestra de biopsia de la muestra. Como se proporciona en el presente documento, un cáncer asociado a RET incluye los descritos en el presente documento y conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el paciente se ha identificado con o se le ha diagnosticado que tiene un cáncer con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el paciente tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el paciente puede ser un paciente con uno o más tumores positivos para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el paciente puede ser un paciente cuyos tumores tengan una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas

realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, se sospecha que el paciente tiene un cáncer asociado a RET (por ejemplo, un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del paciente; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más proteínas de fusión. En la Tabla 1 se describen ejemplos de proteínas de fusión de genes de RET. En algunas realizaciones, la proteína de fusión es KIF5B-RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET. En las Tablas 2 y 2a se describen ejemplos de mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET. En algunas realizaciones, las mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET se seleccionan del grupo que consiste en M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En las Tablas 3 y 4 se describen ejemplos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, la mutación de resistencia a inhibidores de RET es V804M. En algunas realizaciones, el cáncer con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el tumor que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es un tumor positivo para una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el tumor con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el paciente tiene un historial clínico que indica que el paciente tiene un tumor que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (por ejemplo, un tumor que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET). En algunas realizaciones, el historial clínico indica que el paciente debe ser tratado con uno o más de los compuestos de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o composiciones proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, el cáncer con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el cáncer con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el tumor que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es un tumor positivo para una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el tumor con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que tiene un historial clínico que indica que el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente que tiene un historial clínico que indica que el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. Algunas realizaciones de estos métodos y usos pueden incluir además: una etapa de realizar un ensayo (por ejemplo, un ensayo *in vitro*) en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, y registrar la información en el historial clínico de un paciente (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha identificado que el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, un ensayo que utiliza secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis FISH de separación. En algunas realizaciones, el ensayo es un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas de dichas realizaciones, el método también incluye administrar a un sujeto que se ha determinado que tiene una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de

un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o nivel de cualquiera de los mismos a través de un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En dichas realizaciones, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET o la expresión o actividad de los mismos es una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión de RET (por ejemplo, cualquiera de las proteínas de fusión RET descritas en el presente documento). En algunas realizaciones, la fusión de RET puede seleccionarse de una fusión KIF5B-RET y una fusión CCDC6-RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una o más mutaciones puntuales en el gen de RET (por ejemplo, cualquiera de las una o más mutaciones puntuales de RET descritas en el presente documento). La una o más mutaciones puntuales en un gen de RET pueden dar como resultado, por ejemplo, la traducción de una proteína RET que tiene una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (por ejemplo, cualquier combinación de las una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET descritas en el presente documento). Algunas realizaciones de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia).

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan penetrancia en el cerebro y/o el sistema nervioso central (SNC). Dichos compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir una cinasa RET en el cerebro y/u otras estructuras del SNC. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente con cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET tal como un cáncer de cerebro o del SNC asociado a RET) puede incluir la administración (por ejemplo, la administración oral) del compuesto al paciente. En algunas de dichas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar un tumor cerebral primario o un tumor cerebral metastásico. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de uno o más gliomas tales como glioblastoma (también conocido como glioblastoma multiforme), astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas y gliomas mixtos, meningiomas, meduloblastomas, gangliogliomas, schwannomas (neurilemomas) y craneofaringiomas (véanse, por ejemplo, los tumores enumerados en Louis, D.N. *et al.* Acta Neuropathol 131(6), 803-820 (junio de 2016)). En algunas realizaciones, el tumor cerebral es un tumor cerebral primario. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado anteriormente con otro agente contra el cáncer, por ejemplo, otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto que no es un compuesto de Fórmula general I) o un inhibidor multicinasa. En algunas realizaciones, el tumor cerebral es un tumor cerebral metastásico. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado anteriormente con otro agente contra el cáncer, por ejemplo, otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto que no es un compuesto de Fórmula general I) o un inhibidor multicinasa.

La divulgación proporciona métodos (por ejemplo, métodos *in vitro*) de selección de un tratamiento para un paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET. Algunas realizaciones pueden incluir además administrar el tratamiento seleccionado al paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, el tratamiento seleccionado puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas realizaciones pueden incluir además una etapa de realizar un ensayo con una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, e identificar y diagnosticar a un paciente que se ha determinado que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, como que tiene un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el paciente se ha identificado con o se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET a través del uso de un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o una muestra de biopsia de un el paciente. En algunas realizaciones, los cánceres asociados a RET son un cáncer descrito en el presente documento o conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis FISH de separación. En algunas realizaciones, el ensayo es un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el ensayo es una biopsia líquida.

La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un paciente, en donde los métodos incluyen una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET) e identificar o diagnosticar a un paciente que se ha determinado que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, como que tiene un cáncer asociado a RET. Algunas realizaciones incluyen además administrar el tratamiento seleccionado al paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer

asociado a RET. Por ejemplo, el tratamiento seleccionado puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis FISH de separación. En algunas realizaciones, el ensayo es un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el ensayo es una biopsia líquida.

La divulgación proporciona métodos de selección de un paciente para el tratamiento, en donde los métodos incluyen seleccionar, identificar o diagnosticar a un paciente que tiene un cáncer asociado a RET, y seleccionar al paciente para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, identificar o diagnosticar a un paciente como que tiene un cáncer asociado a RET, puede incluir una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, e identificar o diagnosticar a un paciente del que se ha determinado que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, como que tiene un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el método de selección de un paciente para el tratamiento puede usarse como parte de un estudio clínico que incluye la administración de diversos tratamientos de un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, un cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis FISH de separación. En algunas realizaciones, el ensayo es un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas realizaciones, la desregulación del gen de RET, la cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, un ensayo utilizado para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET, o una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, usando una muestra de un paciente puede incluir, por ejemplo, secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, análisis FISH de separación, transferencia Southern, transferencia Western, análisis FACS, transferencia Northern y amplificación por PCR (por ejemplo, RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como es bien sabido en la técnica, los ensayos se realizan normalmente, por ejemplo, con al menos una sonda de ácido nucleico marcada o al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo marcado. Los ensayos pueden utilizar otros procedimientos de detección conocidos en la técnica para la detección de la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o niveles de cualquiera de los mismos (véanse, por ejemplo, las referencias citadas en el presente documento). En algunas realizaciones, la desregulación del gen de RET, la cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra biológica o una muestra de biopsia (por ejemplo, una muestra de biopsia incluida en parafina) del paciente. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que se sospecha que tiene un cáncer asociado a RET, un paciente que tiene uno o más síntomas de un cáncer asociado a RET, y/o un paciente que tiene un mayor riesgo de desarrollar un cáncer asociado a RET)

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede identificarse usando una biopsia líquida (denominada diversamente biopsia fluida o biopsia en fase fluida). Véase, por ejemplo, Karachaliou *et al.*, "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016. Se pueden usar métodos de biopsia líquida para detectar la carga tumoral total y/o la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. Las biopsias líquidas se pueden realizar en muestras biológicas obtenidas con relativa facilidad de un sujeto (por ejemplo, a través de una simple extracción de sangre) y generalmente son menos invasivas que los métodos tradicionales utilizados para detectar la carga tumoral y/o la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones, pueden usarse biopsias líquidas para detectar la presencia de desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una etapa anterior a los métodos tradicionales. En algunas realizaciones, la muestra biológica a usar en una biopsia líquida puede incluir, sangre, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lavado broncoalveolar, bilis, líquido linfático, líquido quístico, heces, ascitis y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, puede usarse una biopsia líquida para detectar células tumorales circulantes (CTC). En algunas realizaciones, puede usarse una biopsia líquida para detectar ADN acelular. En algunas realizaciones, el ADN acelular detectado mediante una biopsia líquida es ADN tumoral circulante (ADNtc) que se obtiene de células tumorales. Se puede usar un análisis del ctADN (por ejemplo, usando técnicas de detección sensibles tales como la secuenciación de nueva generación (NGS), la PCR tradicional, la PCR digital o el análisis de micromatrices) para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

En algunas realizaciones, el ADNtc derivado de un único gen se puede detectar usando una biopsia líquida. En algunas realizaciones, el ADNtc obtenido de una pluralidad de genes (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 o más, o cualquier número de genes entre estos números) se puede

detectar usando una biopsia líquida. En algunas realizaciones, el ADNtc obtenido de una pluralidad de genes se puede detectar usando cualquiera de una diversidad de paneles de ensayo disponibles en el mercado (por ejemplo, paneles de ensayo disponibles en el mercado diseñados para detectar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. Se pueden usar biopsias líquidas para detectar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluyendo mutaciones puntuales o variantes de nucleótido único (SNV), variantes de número de copia (CNV), fusiones genéticas (por ejemplo, translocaciones o reordenamientos), inserciones, supresiones o cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, puede usarse una biopsia líquida para detectar una mutación de la estirpe germinal. En algunas realizaciones, puede usarse una biopsia líquida para detectar una mutación somática. En algunas realizaciones, puede usarse una biopsia líquida para detectar una mutación genética primaria (por ejemplo, una mutación primaria o una fusión primaria que está asociada al desarrollo inicial de una enfermedad, por ejemplo, un cáncer). En algunas realizaciones, puede usarse una biopsia líquida para detectar una mutación genética que se desarrolla después del desarrollo de la mutación genética primaria (por ejemplo, una mutación de resistencia que surge en respuesta a un tratamiento administrado a un sujeto). En algunas realizaciones, una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos identificada usando una biopsia líquida también está presente en una célula cancerosa que está presente en el sujeto (por ejemplo, en un tumor). En algunas realizaciones, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos descritos en el presente documento se puede detectar usando una biopsia líquida. En algunas realizaciones, puede usarse una mutación genética identificada a través de una biopsia líquida para identificar al sujeto como candidato para un tratamiento particular. Por ejemplo, la detección de una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en el sujeto puede indicar que el sujeto responderá a un tratamiento que incluye la administración de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se pueden realizar biopsias líquidas en múltiples momentos durante el transcurso de un diagnóstico, el transcurso de un control y/o el transcurso de un tratamiento para determinar uno o más parámetros clínicamente pertinentes incluyendo la progresión de la enfermedad, la eficacia de un tratamiento o el desarrollo de mutaciones de resistencia después de administrar un tratamiento al sujeto. Por ejemplo, una primera biopsia líquida se puede realizar en un primer punto temporal y una segunda biopsia líquida se puede realizar en un segundo punto temporal durante el transcurso de un diagnóstico, el transcurso de un control y/o el transcurso de un tratamiento. En algunas realizaciones, el primer punto temporal puede ser un punto temporal antes de diagnosticar a un sujeto con una enfermedad (por ejemplo, cuando el sujeto está sano), y el segundo punto temporal puede ser un punto temporal después de que el sujeto haya desarrollado la enfermedad (por ejemplo, el segundo punto temporal puede usarse para diagnosticar al sujeto con la enfermedad). En algunas realizaciones, el primer punto temporal puede ser un punto temporal antes de diagnosticar a un sujeto con una enfermedad (por ejemplo, cuando el sujeto está sano), después de lo cual se controla al sujeto, y el segundo punto temporal puede ser un punto temporal después de controlar al sujeto. En algunas realizaciones, el primer punto temporal puede ser un punto temporal después de diagnosticar a un sujeto con una enfermedad, después de lo cual se administra un tratamiento al sujeto, y el segundo punto temporal puede ser un punto temporal posterior a la administración del tratamiento; en dichos casos, el segundo punto temporal puede usarse para evaluar la eficacia del tratamiento (por ejemplo, si la mutación o mutaciones genéticas detectadas en el primer punto temporal se reducen en abundancia o son indetectables) o para determinar la presencia de una mutación de resistencia que ha surgido como resultado del tratamiento. En algunas realizaciones, un tratamiento que se ha de administrar a un sujeto puede incluir un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el campo de la oncología médica, es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, el otro u otros componentes de dicho tratamiento conjunto, además de las composiciones proporcionadas en el presente documento, pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia y agentes quimioterápicos, tales como otros inhibidores de cinasa, inhibidores de la transducción de señal y/o anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, una cirugía puede ser cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I también pueden ser útiles como adyuvantes en el tratamiento del cáncer, es decir, pueden usarse en combinación con uno o más terapias o agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterápico que actúa mediante el mismo mecanismo de acción o mediante uno diferente.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula I (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre una o más terapias o agentes terapéuticos (por ejemplo, quimioterápicos) adicionales.

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen: otros agentes terapéuticos dirigidos a RET (es decir, un primer o segundo inhibidor de la cinasa RET), agentes terapéuticos dirigidos a tirosina cinasas receptoras, inhibidores de vías de transducción de señales, inhibidores del punto de control, moduladores de la vía de la apoptosis (por ejemplo obataclax); agentes quimioterápicos citotóxicos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes inmunodirigidos, incluyendo inmunoterapia y radioterapia. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico dirigido a RET es un inhibidor multikinasa que muestra actividad de inhibición de RET. En algunas realizaciones, el otro inhibidor terapéutico dirigido a RET es selectivo para una cinasa RET. Los inhibidores de la cinasa RET de ejemplo pueden presentar una actividad de inhibición (CI₅₀) frente a una cinasa RET inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente

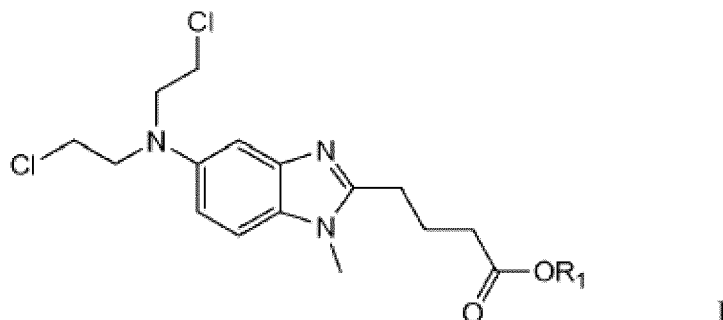
500 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 25 nM, inferior a aproximadamente 10 nM o inferior a aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un inhibidor de la cinasa RET puede presentar una actividad de inhibición (CI₅₀) frente a una cinasa RET inferior a aproximadamente 25 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM o inferior a aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo como se proporciona en el presente documento.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) incluyen alectinib (9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolino-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo); amuvatinib (MP470, HPK56) (N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-([1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carbotioamida); apatinib (YN968D1) (metanosulfonato de N-[4-(1-cianociclopentil) fenil-2-(4-picolil)amino-3-nicotinamida]; cabozantinib (Cometriq XL-184) (N-(4-((6,7-Dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); dovitinib (TKI258; GFKI-258; CHIR-258) ((3Z)-4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ilideno]quinolin-2-ona); famitinib (5-[2-(dietilamino)etil]-2-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ilideno)metil]-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona); fedratinib (SAR302503, TG101348) (N-(2-Metil-2-propanil)-3-[[5-metil-2-((4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]amino]bencenosulfonamida); foretinib (XI,880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089) (N'-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-N1-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); fostamantinib (R788) (2H-Pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona, 6-[[5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-4-[(fosfonooxi)metil]-, sal de sodio (1:2)); ilarasertib (ABT-348) (1-(4-(4-amino-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea); lenvatinib (E7080, Lenvima) (4-[3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi]-7-metoxi-6-quinolinocarboxamida); motesanib (AMG 706) (N-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]piridin-3-carboxamida); nintedanib (3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-methoxycarbonil-2-indolinona); ponatinib (AP24534) (3-(2-Imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida); PP242 (a TORKinib) (2-[4-Amino-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1H-indol-5-ol); quizartinib (1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-(7-(2-morfolinoetoxi)benzo[d]imidazo[2,1-b] tiazol-2-il)fenil)urea); regorfenib (BAY 73-4506, stivarga) (hidrato de 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida); RDXD-105 (CEP-32496, agerafenib) (1-(3-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea); semaxanib (SU5416) ((3Z)-3-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilideno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona); sitravatinib (MGCD516, MG516) (N-(3-Fluoro-4-[[2-(5-((2-metoxietil)amino)metil]-2-piridinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida); sorafenib (BAY 43-9006) (4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridinacarboxamida); vandetanib (N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolin-4-amina); vatalanib (PTK787, PTK/ZK, ZK222584) (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazin-1-amina); AD-57 (N-[4-[4-amino-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]-urea); AD-80 (1-[4-(4-amino-1-propan-2-ilpirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] urea); AD-81 (1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil) carbamoil)-2-metilfenil)-5-(tiofen-2-il)nicotinamida); BPR1K871 (1-(3-clorofenil)-3-(5-(2-((7-(3-(dimetilamino)propoxi)quinazolin-4-il)amino)etil)tiazol-2-il)urea); CLM3 (1-fenil-N-(1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina); EBI-907 (N-(2-cloro-3-(1-ciclopropil-8-metoxi-3H-pirazolo[3,4-c] isoquinolin-7-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida); NVP-AST-487 (N-[4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-[[6-(metilamino)-4-pirimidinil]oxi]fenil]-urea); NVP-BBT594 (BBT594) (5-((6-acetamidopirimidin-4-il)oxi)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-1-carboxamida); PD173955 (6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(3-metilsulfanil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona); PP2 (4-amino-5-(4-clorofenil)-7-(dimetiletil)pirazolo[3,4-d]pirimidina); PZ-1 (N-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-2-(4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida); RPI-1 (1,3-dihidro-5,6-dimetoxi-3-[(4-hidroxifenil)metileno]-H-indol-2-ona); (3E)-3-[(4-hidroxifenil)metilideno]-5,6-dimetoxi-1H-indol-2-ona); SGI-7079 (3-[2-[[3-fluoro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino]-5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-bencenoacetónitrilo); SPP86 (1-Isopropil-3-(feniletilinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina); SU4984 (4-[4-[(E)-(2-oxo-1H-indol-3-ilideno)metil]fenil]piperazin-1-carbaldehído); sunitinib (SU11248) (N-(2-Dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida); TG101209 (N-*terc*-butil-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)bencenosulfonamida); Withaferin A ((4β,5β,6β,22R)- 4,27-Dihidroxi-5,6:22,26-diepoxi ergosta-2,24-dieno-1,26-diona); XL-999 ((Z)-5-((1-etilpiperidin-4-il)amino)-3-((3-fluorofenil)(5-metil-1H-imidazol-2-il)metileno)indolin-2-ona); BPR1J373 (un derivado de 5-feniltiazol-2-ilamina-piriminida); CG-806 (CG'806); DCC-2157; GTX-186; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)vinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida); SW-01 (Clorhidrato de ciclobenzaprina); XMD15-44 (N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(piridin-3-iletinil)benzamida (generada a partir de la estructura)); Y078-DM1 (un conjugado de anticuerpo y fármaco compuesto por un anticuerpo RET (Y078) unido a un derivado del agente citotóxico maitansina); Y078-DM4 (un conjugado de anticuerpo y fármaco compuesto por un anticuerpo RET (Y078) unido a un derivado del agente citotóxico maitansina); ITRI-305 (DON5TB, DIB003599); BLU-667; BLU6864; DS-5010; GSK3179106; GSK3352589; y NMS-E668.

Otros ejemplos de tratamientos dirigidos a RET (por ejemplo, un primer inhibidor de la cinasa RET o un segundo inhibidor de la cinasa RET) incluyen 5-amino-3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida; 3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; 3-((6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilfenol; N-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)acetamida; N-(5-(*terc*-

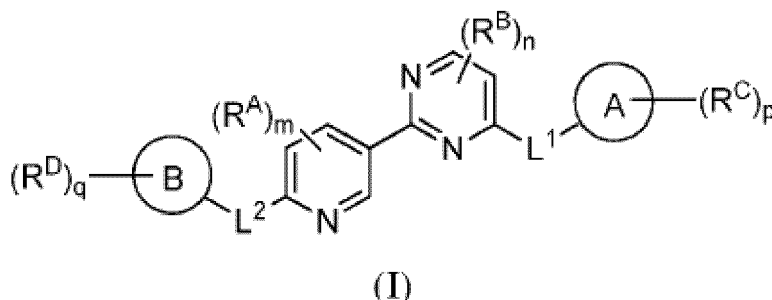
butil)isoxazol-3-il)-2-(3-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-iloxi)fenil)acetamida; N-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-N'-{4'-[(2"-benzamido)piridin-4"-ilamino]fenil}urea; 2-amino-6-{[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]sulfanil}-4-(3-tienil)piridin-3,5-dicarbonitrilo; y 3-arilureidobencilideno-indolin-2-onas.

- 5 Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en las Patentes de los EE.UU. N.º 9.150.517 y 9.149.464, y la Publicación Internacional N.º WO 2014075035. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de fórmula I:



- 10 en donde R₁ es alquilo C₆-C₂₄ o polietilenglicol; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es éster dodecílico de ácido 4- {5-[bis-(cloroetil)amino] -1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butírico.

- 15 Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2016127074. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



- 20 en donde los Anillos A y B se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;
- 25 cada L¹ y L² se selecciona independientemente entre un enlace, -(alquilen C1-C6)-, -(alquenilen C2-C6)-, -(alquilen C2-C6)-, -(haloalquilen C1-C6)-, -(heteroalquilen C1-C6)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹)-, -O-(alquilen C1-C6)-, -(alquilen C1-C6)-O-, -N(R¹)-C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -(alquilen C1-C6)-N(R¹)-, -N(R¹)-(alquilen C1-C6)-, -N(R¹)-C(O)-(alquilen C1-C6)-, -(alquilen C1-C6)-N(R¹)-C(O)-, -C(O)-N(R¹)-(alquilen C1-C6)-, -(alquilen C1-C6)-C(O)-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-(alquilen C1-C6)- y -S(O)₂-N(R¹)-(alquilen C1-C6)-; en donde cada alquilen, alquenilen, alquinilen, haloalquilen y heteroalquilen está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R¹;
- 30 cada R^A y R^B se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6 y -N(R¹)(R¹); en donde cada alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, y el hidroxialquilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^a;
- 35 cada R^C y R^D se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, alcoxi C1-C6, halo, heteroalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, nitro, ciano, -C(O)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)OR¹, -(alquilen C1-C6)-C(O)R¹, -SR¹, -S(O)₂R¹, -S(O)₂-N(R¹)(R¹), -(alquilen C1-C6)-S(O)₂R¹, -(alquilen C1-C6)-S(O)₂-N(R¹)(R¹), -N(R¹)(R¹)-C(O)-N(R¹)(R¹)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)-C(O)OR¹, -(alquilen C1-C6)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)S(O)₂R¹ y -P(O)(R¹)(R¹); en donde cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^a; o 2 R^C o 2 R^D con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^a;
- 40 cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, alquilo C1-C6, tioalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

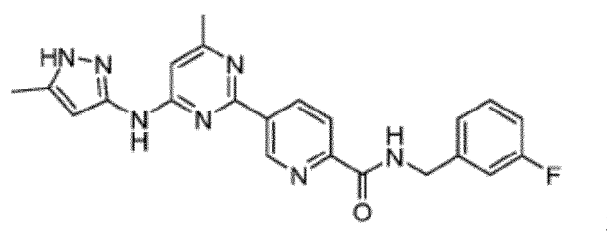
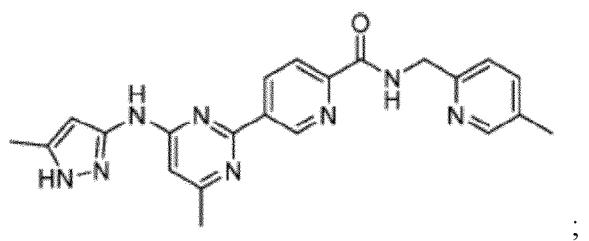
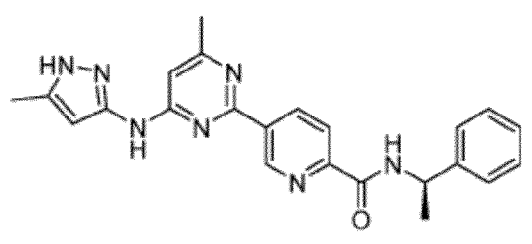
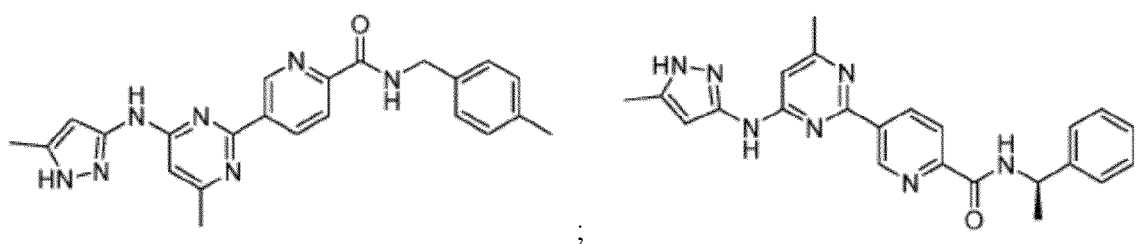
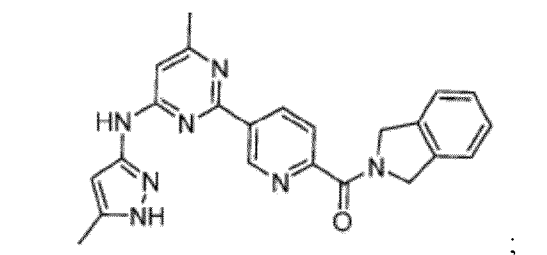
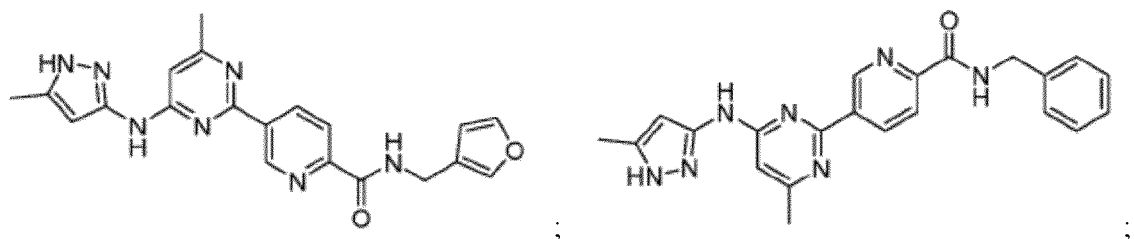
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de alquilo, tioalquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^b o 2 R^1 junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^b ;

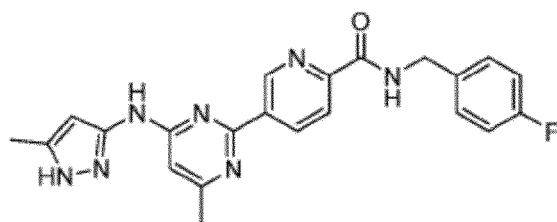
cada R^a y R^b es independientemente alquilo C1-C6, halo, hidroxilo, haloalquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, cicloalquilo, heterociclilo o ciano, en donde cada uno de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^1 ;

cada R' es alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, halo, hidroxilo, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo o ciano; o 2 R' , junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo; m es 0, 1, 2 o 3;

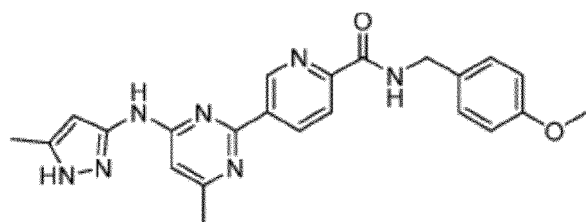
n es 0, 1 o 2; y

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

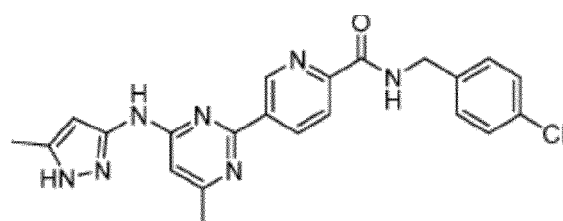




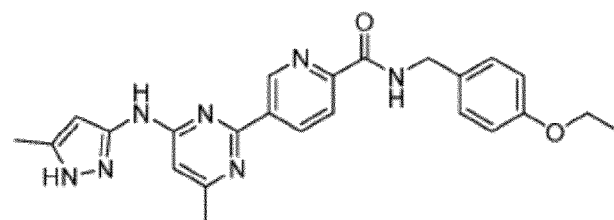
;



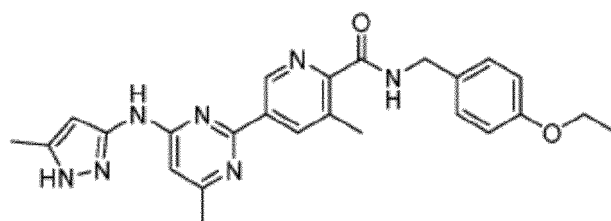
;



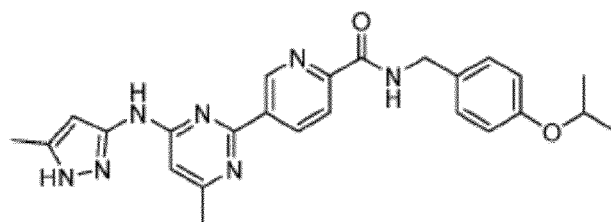
;



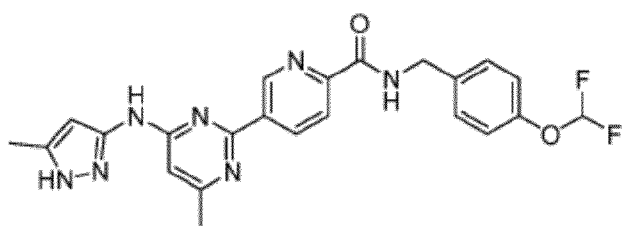
;



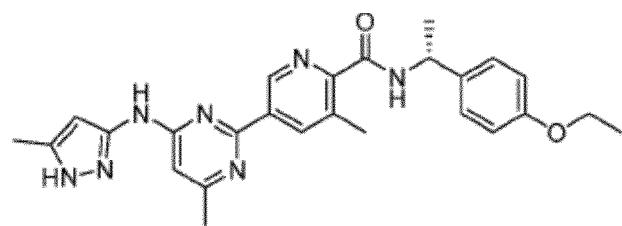
;



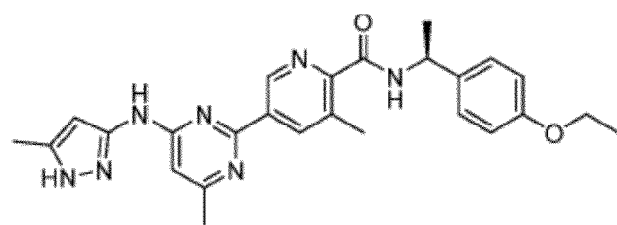
;



;

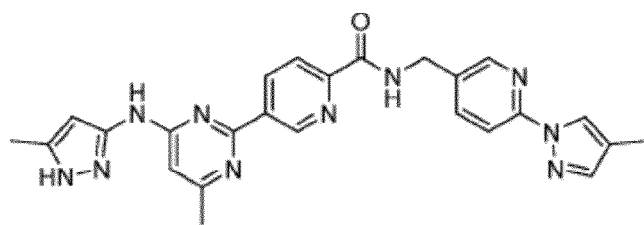


;

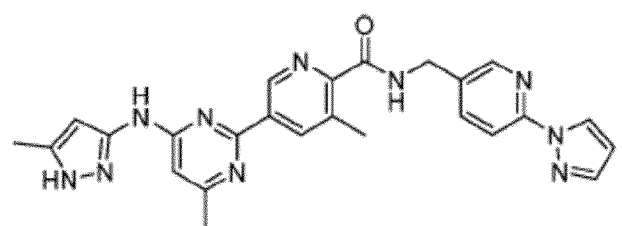


;

5

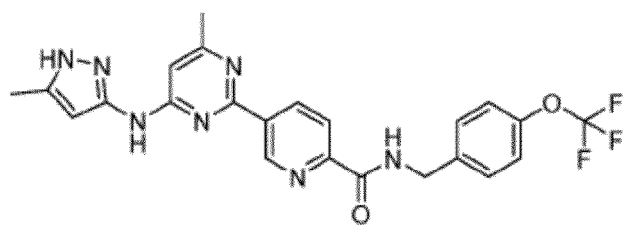


;

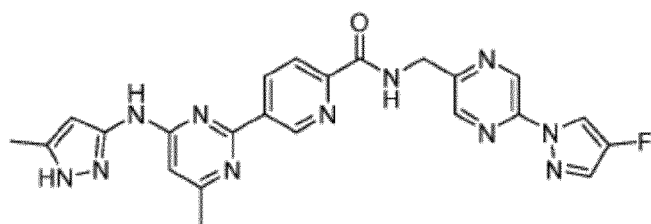


;

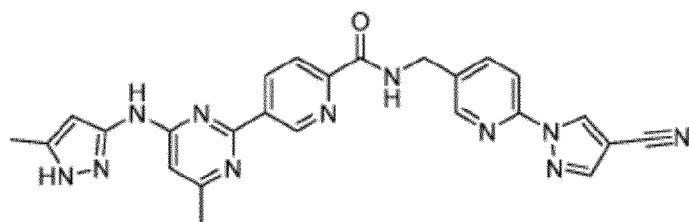
10



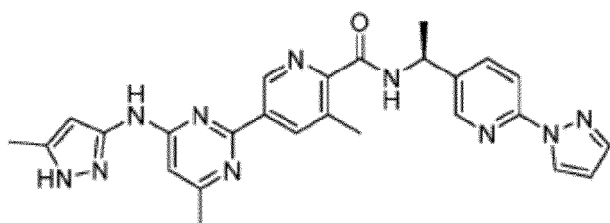
;



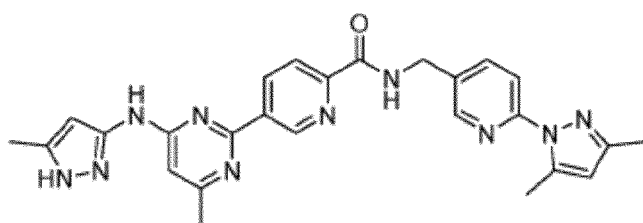
;



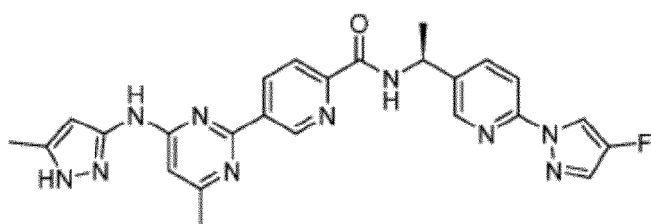
;



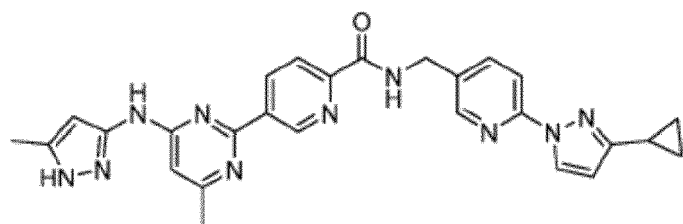
;



;



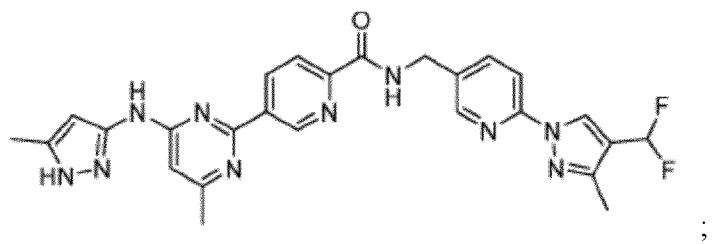
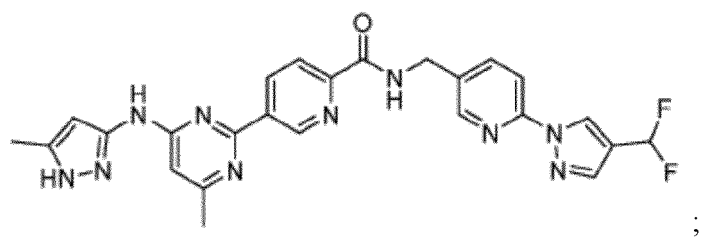
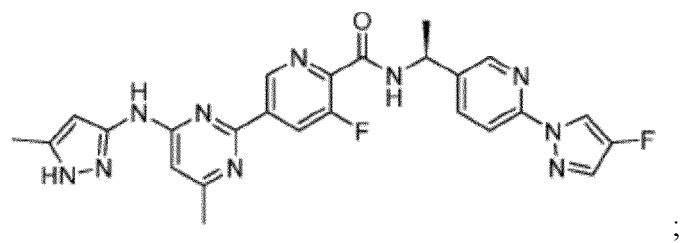
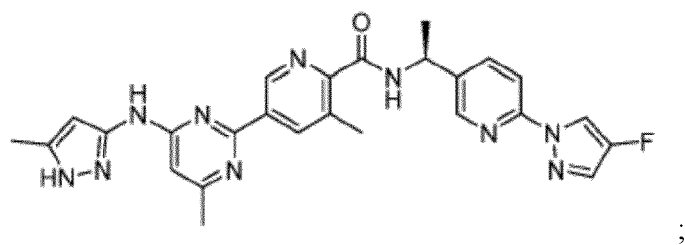
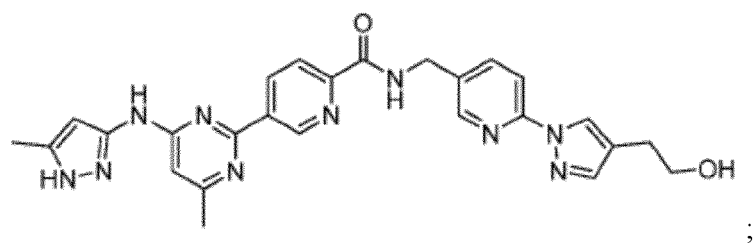
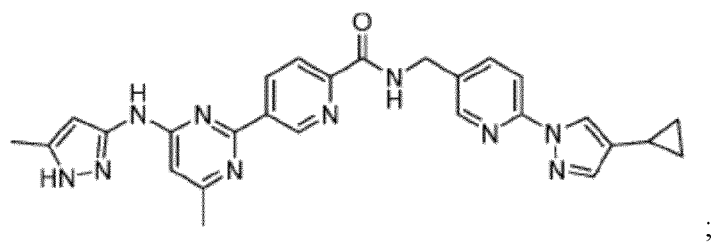
;

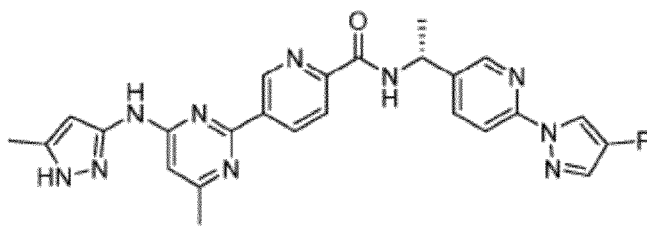


;

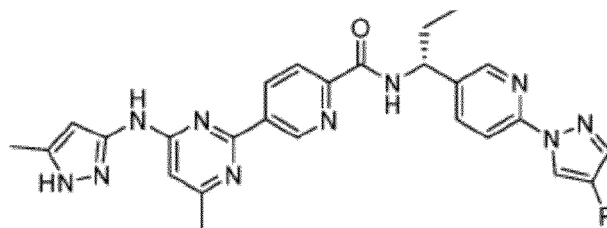
5

10



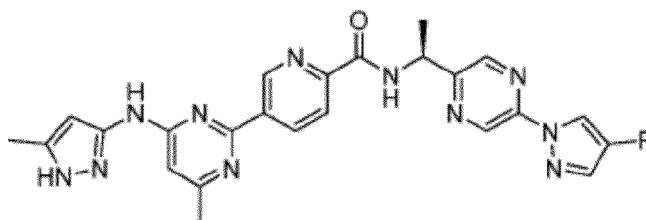


;



;

5 y

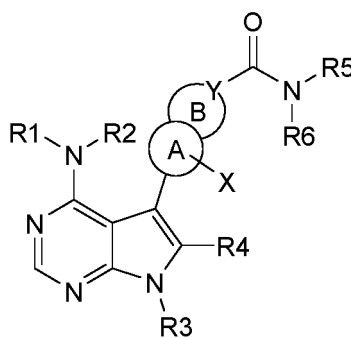


,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2016075224. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



(II)

15

R1 y R2 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆) y COR', en donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y cicloalquilo (C₃-C₆);

R3 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, heteroarilo y un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; R4 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₆), arilo, heteroarilo o heterocíclico;

A es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo fenilo;

B es un anillo 5 o 6 miembros seleccionado entre heteroarilo, cicloalquilo (C₅-C₆) y anillo heterocíclico o un anillo fenilo; en donde el anillo A y el anillo B se condensan para formar un sistema bicíclico que comprende un anillo aromático de 6 miembros o heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado con un anillo aromático de 6 miembros o heteroaromático de 5 a 6 miembros, cicloalquilo (C₅-C₆) o anillo heterocíclico;

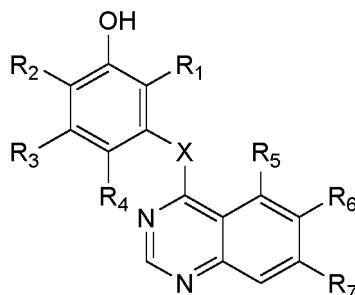
Y es carbono o nitrógeno;

X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y alcoxilo (C₁-C₆); y

R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo, arilo y heteroarilo.

5

Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2015079251. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



(III)

10

X es NH, NR_x, O o S, en donde R_x es alquilo (C₁-3);

R₁ se selecciona entre halo (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo), trifluorometilo, alquilo (C₁-4) (por ejemplo, metilo), alcoxi (C₁-4) o cicloalquilo (C₃-6), en donde un grupo alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

15

R₂ se selecciona entre hidrógeno, halo (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-6) (por ejemplo, metilo), cicloalquilo (C₃-8) o alcoxi (C₁-4) (por ejemplo, OMe), en donde un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

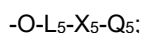
20

R₃ se selecciona entre hidrógeno, halo (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-6) (por ejemplo, metilo), cicloalquilo (C₃-8) o alcoxi (C₁-4) (por ejemplo, OMe), en donde un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

R₄ se selecciona entre hidrógeno, halo (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-6) (por ejemplo, metilo), cicloalquilo (C₃-8) o alcoxi (C₁-4) (por ejemplo, OMe), en donde un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

25

R₅ se selecciona entre hidrógeno o un grupo definido por la fórmula:



en donde

30

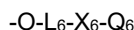
L₅ está ausente o es un alquilenilo (C₁-4) lineal o ramificado;

X₅ está ausente o es -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -CH(QR_{5L})-, -N(R_i)-, -N(R_{5L})-C(O)-, -N(R_{5L})-C(O)O-, -C(O)-N(R_{5L})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R_{5L})- o -N(R_{5L})SO₂- en donde R_{5L} se selecciona entre hidrógeno o metilo; y

35

Q₅ es alquilo (C₁-6), alquilenilo (C₂-6), alquino (C₂-6), cicloalquilo (C₃-8), cicloalquilo (C₃-8)-alquilo (C₁-4), arilo, aril-alquilo (C₁-4), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁-4), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C₁-4);

R₆ se selecciona entre hidrógeno o un grupo definido por la fórmula:



40

en donde

L₆ está ausente o es un alquilenilo (C₁-4) lineal o ramificado;

X₆ está ausente o se selecciona entre -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR_{6L})-, -N(R_{6L})-, -N(R_{6L})-C(O)-, -N(R_{6L})-C(O)O-, -C(O)-N(R_{6L})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R_{6L})- o -N(R_{6L})SO₂- en donde R_{6L} se selecciona entre hidrógeno o alquilo (C₁-3);

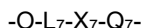
45

Q₆ es hidrógeno, alquilo (C₁-8), alquilenilo (C₂-8), alquino (C₂-8), cicloalquilo (C₃-8), cicloalquil (C₃-8)-alquilo (C₁-6), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclilo, heterociclil-alquilo (C₁-6), o Q₆ y R_{6L} están unidos de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico;

50

en donde R₆ está opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido en L₆ y/o Q₆) con uno o más alquilo (C₁-6), alcanóilo (C₁-6), OR_{6X}, SR_{6X}, S(O)R_{6X}, S(O)₂R_{6X}, C(O)OR_{6X} o C(O)NR_{6X}R'_{6X}, en donde R_{6X} y R'_{6X} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-8), o R_{6X} y R'_{6X} están unidos de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alcoxi (C1-6) o un grupo definido por la fórmula:



5 en donde

L₇ está ausente o es un alquileo (C1-4) lineal o ramificado;

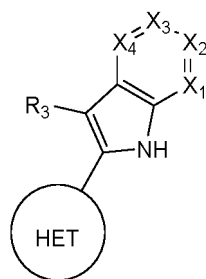
10 X₇ está ausente o se selecciona entre -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR_{6L})-, -N(R_{7L})-, -N(R_{7L})-C(O)-, -N(R_{7L})-C(O)O-, -C(O)-N(R_{7L})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R_{7L})- o -N(R_{7L})SO₂- en donde R_{7L} se selecciona entre hidrógeno o alquilo (C1-3);

Q₇ es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil (C3-8)-alquilo (C1-6), arilo, aril-alquilo (1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo (1-6C), heterociclilo, heterocicil-alquilo (C1-6), o Q₇ y R_{7L} están unidos de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico;

15 en donde R₇ está opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido en L₇ y/o Q₇) con uno o más halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C1-8), alcanóilo (C1-8), OR_{7X}, SR_{7X}, S(O)R_{7X}, S(O)₂R_{7X}, C(O)OR_{7X} o C(O)NR_{7X}R'_{7X}, en donde R_{7X} y R'_{7X} son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-8), o R_{7X} y R'_{7X} están unidos de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; o

20 R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre oxo, haloalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), C(O)R_{7Y} o NR_{7Y}R'_{7Y}, en donde R_{7Y} y R'_{7Y} son independientemente hidrógeno o alquilo (C1-8).

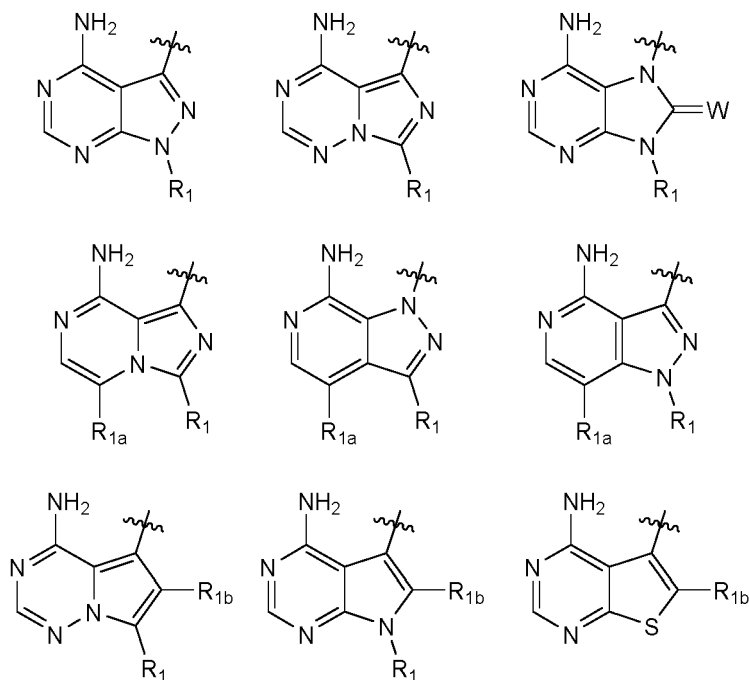
Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación Internacional N.º WO2017178845. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



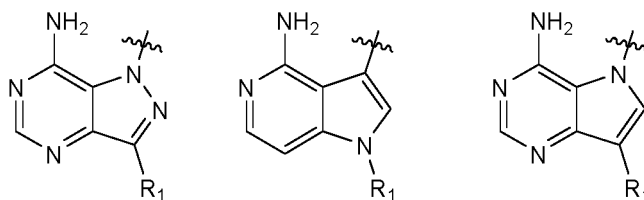
(IV)

HET se selecciona entre uno de los siguientes:

30



35



en donde

5



representa el punto de unión;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4) o un grupo de fórmula:

10



en donde:

15

L está ausente o es alquileo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-2) u oxo; Y está ausente u es O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a) o N(R_a)SO₂, en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4); y

20

Q es hidrógeno, alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), arilo, cicloalquilo (C3-10), cicloalqueno (C3-10), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), amino, aminoalquilo (C1-4), ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_a)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)pR_c (donde p es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_a)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c o (CH₂)_qNR_cR_d (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_e, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-6) o cicloalquilo (C3-6); o R_e y R_d están unidos de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano o hidroxilo; o

25

30

Q está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula:



en donde:

35

L₁ está ausente o es alquileo (C1-3) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-2) u oxo; L_{Q1} está ausente o se selecciona entre O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)N(R_g), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f) o N(R_f)SO₂, en donde R_f y R_g se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-2); y

40

W₁ es hidrógeno, alquilo (C1-6), arilo, arilalquilo (C1-2), cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterociclilo; en donde W_i está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, OC(O)R_h, C(O)N(R_i)R_h, N(R_i)C(O)R_h, S(O)_rR_h (en donde r es 0, 1 o 2), SO₂N(R_i)R_h, N(R_i)SO₂R_h or (CH₂)_sNR_iR_h (donde s es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-4) o cicloalquilo (C3-6);

45

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno entre H, alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo o mercapto;

50

W se selecciona entre O, S o NR_{W1}, en donde R_{W1} se selecciona entre H o alquilo (C1-2);

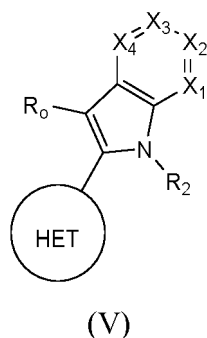
X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente entre CH, CR₂ o N;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), amino, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, alquino (C2-4), NR_jR_k, OR_j, C(O)R_j, C(O)OR_j, OC(O)R_j, C(O)N(R_k)R_j, N(R_k)C(O)R_j, N(R_k)C(O)N(R_i), S(O)_{r1}R_k (donde r₁ es 0, 1 o 2), SO₂N(R_j)R_k, N(R_j)SO₂R_k o (CH₂)_vNR_jR_k (donde v es 1, 2 o 3); en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4); y en donde dicho alquilo (C1-4), arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), amino, ciano, nitro, fenilo, alquino (C2-4), NR_{j1}R_{k1}, OR_{j1}, C(O)R_{j1}, C(O)OR_{j1}, OC(O)R_{j1}, C(O)N(R_{k1})R_{j1},

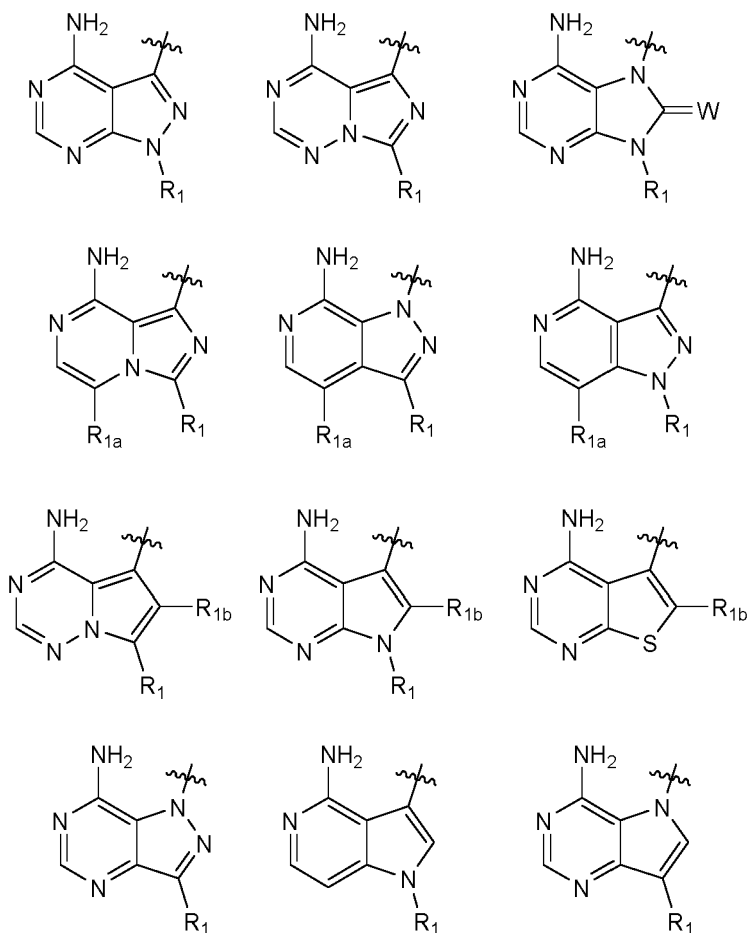
55

$N(R_{k1})C(O)R_{j1}$, $S(O)_{r2}R_h$ (donde r_2 es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{j1})R_{k1}$, $N(R_{j1})SO_2R_{k1}$ o $(CH_2)_{v1}NR_{j1}R_{k1}$ (donde v_1 es 1, 2 o 3); y en donde R_{j1} y R_{k1} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4); y R_3 se selecciona entre halo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), amino, ciano, nitro, alquinilo (C2-4), NR_iR_m , OR_1 , $C(O)R_i$, $C(O)OR_1$, $OC(O)R_i$, $C(O)N(R_m)R_1$, $N(R_m)C(O)R_1$ o $(CH_2)_yNR_iR_m$ (donde y es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (C1-4) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, hidroxilo, alcoxi (C1-2) o halo; y en donde R_1 y R_m se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4).

Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación Internacional N.º WO2017178844. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



HET se selecciona entre uno de los siguientes:



en donde

representa el punto de unión;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4) o un grupo de fórmula:

5



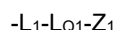
en donde:

10 L está ausente o es alquileo (C1-S) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-2) u oxo;

Y está ausente u es O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a) o N(R_a)SO₂, en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4); y

15 Q es hidrógeno, alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), arilo, cicloalquilo (C3-10), cicloalqueno (C3-10), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), amino, aminoalquilo (C1-4), ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_yR_c (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_a)SO₂R_c, Si(R_d)(R_c)R_e o (CH₂)_zNR_cR_d (donde z es 1, 2 o 3); en donde R_c, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-6) o cicloalquilo (C3-6); o R_c y R_d pueden estar unidos de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano o hidroxilo; o

20 Q está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula:



en donde:

30 L₁ está ausente o es alquileo (C1-3) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-2) u oxo;

L_{Q1} está ausente o se selecciona entre O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_g)C(O)N(R_f), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f) o N(R_f)SO₂, en donde R_f y R_g se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-2); y

35 Z₁ es hidrógeno, alquilo (C1-6), arilo, arilalquilo (C1-2), cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterociclilo; en donde Z₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, OC(O)R_h, C(O)N(R_j)R_h, N(R_j)C(O)R_h, S(O)_{ya}R_h (donde y^a es 0, 1 o 2), SO₂N(R_i)R_h, N(R_i)SO₂R_h o (CH₂)_{za}NR_iR_h (donde z^a es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-4) o cicloalquilo (C3-6);

45 R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno entre hidrógeno, alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo o mercapto;

W se selecciona entre O, S o NR_j, en donde R_j se selecciona entre H o alquilo (C1-2);

X₁ y X₂ se seleccionan cada uno independientemente entre N o CR_k;

en donde

50 R_k se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), amino, alquilamino (C1-4), dialquilamino (C1-4), ciano, alquino (C2), C(O)R_{k1}, C(O)OR_{k1}, OC(O)R_{k1}, C(O)N(R_{k2})R_{k1}, N(R_{k2})C(O)R_{k1}, S(O)_{y^b}R_{k1} (donde y^b es 0, 1 o 2), SO₂N(R_{k2})R_{k1}, N(R_{k2})SO₂R_{k1} o (CH₂)_{zb}NR_{k1}R_{k2} (donde z^b es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (C1-4) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, hidroxilo, alcoxi (C1-2) o halo; y R_{k1} y R_{k2} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4); X₃ se selecciona entre N o CR_m;

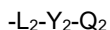
55

en donde

60 R_m se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), amino, alquilamino (C1-4), dialquilamino (C1-4), ciano, alquino (C2), C(O)R_{m1}, C(O)OR_{m1}, OC(O)R_{m1}, C(O)N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})C(O)R_{m1}, S(O)_{y^c}R_{m1} (donde y^c es 0, 1 o 2), SO₂N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})SO₂R_{m1} o (CH₂)_{zc}NR_{m1}R_{m2} (donde z^c es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (C1-4) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, hidroxilo, alcoxi (C1-2) o halo; y R_{m1} y R_{m2} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4);

65

R_o se selecciona entre halo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), amino, alquilamino (C1-4), dialquilamino (C1-4), ciano, alquinilo (C2), C(O)R_{o1}, C(O)OR_{o1}, OC(O)R_{o1}, C(O)N(R_{o2})R_{o1}, N(R_{o2})C(O)R_{o1}, S(O)_{y^d}R_{o1} (donde y^d es 0, 1 o 2), SO₂N(R_{o2})R_{o1}, N(R_{o2})SO₂R_{o1} o (CH₂)_{z^d}NR_{o1}R_{o2} (en donde z^d es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (C1-4) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, hidroxilo, alcoxi (C1-2) o halo; y R_{o1} y R_{o2} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-4); R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C1-4) o un grupo de fórmula:



en donde:

L₂ está ausente o es alquileo (C1-3) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-2) u oxo;

Y₂ está ausente o es C(O), C(O)O, C(O)N(R_p), en donde R_p se selecciona entre hidrógeno o alquilo (C1-4); y Q₂ es hidrógeno, alquilo (C1-6), arilo, cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterocíclico; en donde Q₂ está opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, NR_qR_r, OR_q, en donde R_q y R_r se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-4) o cicloalquilo (C3-6);

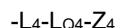
R₃ se selecciona entre un grupo de fórmula:



en donde:

Y₃ es C(O), C(O)N(R_y), C(O)N(R_y)O, N(R_y)(O)C, C(O)O, OC(O), N(R_y)C(O)N(R_{y1}), SO₂N(R_y), N(R_y)SO₂, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolilo o tetrazolilo, en donde R_y y R_{y1} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-2); y

Q₃ es hidrógeno, alquilo (C1-6), arilo, arilalquilo (C1-2), cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterocíclico; en donde Q₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, NR_zR_{aa}, OR_z, en donde R_z y R_{aa} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-4) o cicloalquilo (C3-6); o Q₃ está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula:



en donde:

L₄ está ausente o es alquileo (C1-3) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-2) u oxo;

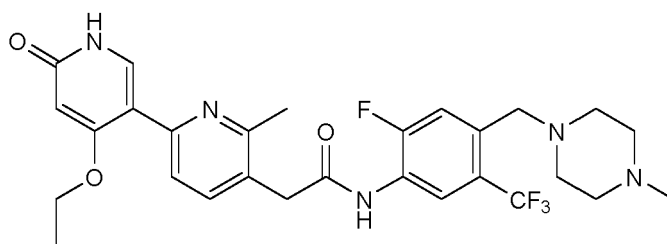
L_{Q4} está ausente o se selecciona entre O, S, SO, SO₂, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O), N(R_{ac})C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O)O, OC(O)N(R_{ab}), S(O)₂N(R_{ab}) o N(R_{ab})SO₂, en donde R_{ab} y R_{ac} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1-2); y

Z₄ es hidrógeno, alquilo (C1-6), arilo, arilalquilo (C1-2), cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterocíclico; en donde Z₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo (3-6C), NR_{ad}R_{ae}, OR_{ad}, C(O)R_{ad}, C(O)OR_{ad}, OC(O)R_{ad}, C(O)N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})C(O)R_{ad}, S(O)_{y^e}R_{aa} (donde y^e es 0, 1 o 2), SO₂N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})SO₂R_{ad} or (CH₂)_{z^e}NR_{ad}R_{ae} (donde z^e es 1, 2 o 3); en donde R_{ad} y R_{ae} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-4) o cicloalquilo (C3-6); o

Q₃ y R_y están unidos de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), halo, haloalquilo (C1-4), haloalcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilamino (C1-4), amino, ciano o hidroxilo;

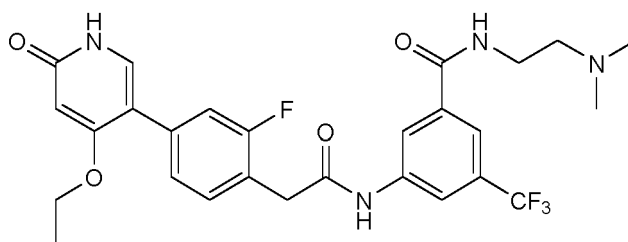
a la condición de que solo uno o dos de X₁, X₂ o X₃ pueden ser N.

Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2017/145050. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la otra RET tiene la Fórmula (VI) o es una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

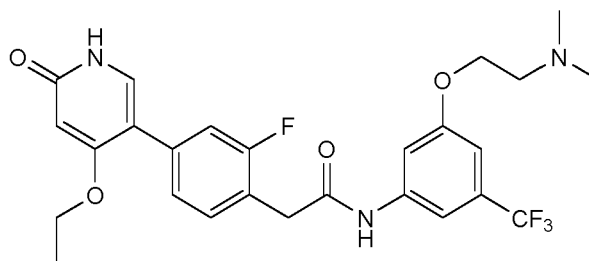


(VI)

Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2016038552. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la otra RET tiene la Fórmula (VII), o la Fórmula (VIII), o es una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



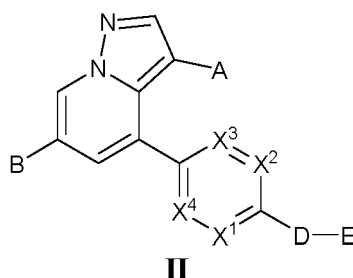
(VII)



(VIII)

Sin embargo otros agentes terapéuticos incluyen inhibidores de RET, tales como los descritos, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N.º 9.738.660; 9.801.880; 9.682.083; 9.789.100; 9.550.772; 9.493.455; 9.758.508; 9.604.980; 9.321.772; 9.522.910; 9.669.028; 9.186.318; 8.933.230; 9.505.784; 8.754.209; 8.895.744; 8.629.135; 8.815.906; 8.354.526; 8.741.849; 8.461.161; 8.524.709; 8.129.374; 8.686.005; 9.006.256; 8.399.442; 7.795.273; 7.863.288; 7.465.726; 8.552.002; 8.067.434; 8.198.298; 8.106.069; 6.861.509; 8.299.057; 9.150.517; 9.149.464; 8.299.057; y 7.863.288; las Publicaciones de los EE.UU. N.º 2018/0009817; 2018/0009818; 2017/0283404; 2017/0267661; 2017/0298074; 2017/0114032; 2016/0009709; 2015/0272958; 2015/0238477; 2015/0099721; 2014/0371219; 2014/0137274; 2013/0079343; 2012/0283261; 2012/0225057; 2012/0065233; 2013/0053370; 2012/0302567; 2011/0189167; 2016/0046636; 2013/0012703; 2011/0281841; 2011/0269739; 2012/0271048; 2012/0277424; 2011/0053934; 2011/0046370; 2010/0280012; 2012/0070410; 2010/0081675; 2010/0075916; 2011/0212053; 2009/0227556; 2009/0209496; 2009/0099167; 2010/0209488; 2009/0012045; 2013/0303518; 2008/0234267; 2008/0199426; 2010/0069395; 2009/0312321; 2010/0173954; 2011/0195072; 2010/0004239; 2007/0149523; 2017/0281632; 2017/0226100; 2017/0121312; 2017/0096425; 2017/0044106; 2015/0065468; 2009/0069360; 2008/0275054; 2007/0117800; 2008/0234284; 2008/0234276; 2009/0048249; 2010/0048540; 2008/0319005; 2009/0215761; 2008/0287427; 2006/0183900; 2005/0222171; 2005/0209195; 2008/0262021; 2008/0312192; 2009/0143399; 2009/0130229; 2007/0265274; 2004/0185547; y 2016/0176865; y las Publicaciones Internacionales N.º WO 2017/145050; WO 2017/097697; WO 2017/049462; WO 2017/043550; WO 2017/027883; WO 2017/013160; WO 2017/009644; WO 2016/168992; WO 2016/137060; WO 2016/127074; WO 2016/075224; WO 2016/038552; WO 2015/079251; WO 2014/086284; WO 2013/042137; WO 2013/036232; WO 2013/016720; WO 2012/053606; WO 2012/047017; WO 2007/109045; WO 2009/042646; WO 2009/023978; WO 2009/017838; WO 2017/178845; WO 2017/178844; WO 2017/146116; WO 2017/026718; WO 2016/096709; WO 2007/057397; WO 2007/057399; WO 2007/054357; WO 2006/130613; WO 2006/089298; WO 2005/070431; WO 2003/020698; WO 2001/062273; WO 2001/016169; WO 1997/044356; WO 2007/087245; WO 2005/044835; WO 2014/075035; y WO 2016/038519; y J. Med.Chem. 2012, 55 (10), 4872-4876.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) es un compuesto de Fórmula II:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹ es CH, CCH₃, CF, CCl o N;

X² es CH, CF o N;

X³ es CH, CF o N;

X⁴ es CH, CF o N;

en donde cero, uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es N;

A es H, Cl, CN, Br, CH₃, CH₂CH₃ o ciclopropilo;

B es hetAr¹;

hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, S y O, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, fluoroalquilo C1-C6, difluoroalquilo C1-C6, trifluoroalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6, (alcoxi C1-C4)CH₂C(=O)-, (alcoxi C1-C4)C(=O)alquilo C1-C3, cicloalquilo C3-C6, (R^aR^bN)alquilo C1-C6, (R^aR^bN)C(=O)alquilo C1-C6, (alquil C1-C6 SO₂)alquilo C1-C6, hetCic^a y 4-metoxibencilo;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo C1-C6;

hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6, fluoroalquilo C1-C6, difluoroalquilo C1-C6, trifluoroalquilo C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6, di(alquil C1-C3)NCH₂C(=O), (alcoxi C1-C6)C(=O) o (alcoxi C1-C6)CH₂C(=O); D es hetCic¹, hetCic², hetCic³ o hetCic⁹;

hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos en el anillo seleccionados entre N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3, fluoroalquilo C1-C3, difluoroalquilo C1-C3, trifluoroalquilo C1-C3 y OH, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un grupo oxo;

hetCic² es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C3;

hetCic³ es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C3;

hetCic⁹ es un anillo heterocíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con oxo;

E es

(a) hidrógeno,

(b) OH,

(c) R^aR^bN-, en donde R^a es H o alquilo C1-C6 y R^b es H, alquilo C1-C6 o fenilo;

(d) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros,

(e) hidroxialquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros,

(f) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros,

(g) hidroxialcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros,

(h) (alcoxi C1-C6)hidroxialquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros,

(i) (alquil C1-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros,

(j) (hidroxialquil C1-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros,

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

(l) (alcoxi C1-C6)(alquil C1-C6)C(=O)-,

(m) HC(=O)-,

(n) Cic¹,

(o) Cic¹C(=O)-,

(p) Cic¹(alquil C1-C6)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, fluoro, alcoxi C1-C3 y R^cR^dN-, donde R^c y R^d son independientemente H o alquilo C1-C6,

(q) hetCic^4 ,
 (r) $\text{hetCic}^4\text{C}(=\text{O})-$,
 (s) $\text{hetCic}^4(\text{alquil C1-C3})\text{C}(=\text{O})-$,
 (t) $(\text{hetCic}^4)\text{C}(=\text{O})\text{alquil C1-C2-}$,
 (u) $\text{hetCic}^4\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$,
 (v) Ar^2 ,
 (w) $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$,
 (x) $\text{Ar}^2\text{alquil C1-C6-}$,
 (y) $(\text{Ar}^2)\text{hidroxialquil C2-C6-}$,
 (z) $\text{Ar}^2(\text{alquil C1-C3})\text{C}(=\text{O})-$ en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y $\text{R}^e\text{R}^f\text{N-}$, donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o R^e y R^f , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azacíclico de 5-6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo adicional seleccionado entre N y O,

(aa) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$,
 (bb) $(\text{hetAr}^2)\text{hidroxialquil C2-C6-}$,
 (cc) $\text{hetAr}^2(\text{alquil C1-C3})\text{C}(=\text{O})-$, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y $\text{R}^e\text{R}^f\text{N-}$, en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6 o R^e y R^f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azacíclico de 5-6 miembros que opcionalmente tiene un heteroátomo adicional en el anillo seleccionado entre N y O,
 (dd) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$,
 (ee) $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{alquil C1-C3})\text{C}(=\text{O})-$, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con fenilo,
 (ff) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{alquil C1-C2-}$,
 (gg) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{NH-}$,
 (hh) $\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{alquil C1-C6})\text{C}(=\text{O})-$,
 (ii) $(\text{alquil C1-C6})\text{SO}_2-$,
 (jj) $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{CH}_2\text{SO}_2-$,
 (kk) $\text{hetCic}^5\text{-SO}_2-$,
 (ll) $\text{R}^4\text{R}^5\text{NSO}_2-$,
 (mm) $\text{R}^6\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$,
 (nn) hetCic^6 ,
 (oo) $\text{hetAr}^2\text{alquil C1-C6-}$,
 (pp) $(\text{hetCic}^4)\text{alquil C1-C6-}$,
 (qq) $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6}$, opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (rr) $(\text{cicloalcoxi C3-C6})\text{alquil C1-C6}$,
 (ss) $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{alquil C1-C6-}$, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 fluoros,
 (tt) $(\text{R}^g\text{R}^h\text{N})\text{alquil C1-C6-}$, en donde R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6,
 (uu) $\text{Ar}^2\text{-O-}$,
 (vv) $(\text{alquil C1-C6SO}_2)\text{alquil C1-C6-}$,
 (ww) $(\text{alcoxi C1-C6})\text{C}(=\text{O})\text{NHalquil C1-C6-}$,
 (xx) $(\text{cicloalcoxi C3-C6})\text{C}(=\text{O})-$,
 (yy) $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{SO}_2-$, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6,
 (zz) $\text{Ar}^4\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$,
 (aaa) $(\text{N}-(\text{alquil C1-C3})\text{piridinonil})\text{alquil C1-C3-}$, y
 (bbb) $(\text{Ar}^4\text{SO}_2)\text{alquil C1-C6-}$;

Cic^1 es un cicloalquilo C3-C6, en donde (a) dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, halógeno, alcoxi C1-C6, CN, hidroxialquilo C1-C6, $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquilo C1-C6}$ y alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (b) dicho cicloalquilo está sustituido con fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 y CF o (c) dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 y CF_3 ;

Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), fluoroalquilo C1-C6, difluoroalquilo C1-C6, trifluoroalquilo C1-C6, CN, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y $\text{R}^i\text{R}^j\text{N-}$ en donde R^i y R^j son independientemente H o alquilo C1-C6;

hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), fluoroalquilo C1-C6, difluoroalquilo C1-C6, trifluoroalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6,

cicloalquilo (C3-C6), (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6, CN, OH y R'R"N-, en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C3;

hetCic⁴ es (a) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde dicho S está opcionalmente oxidado a SO₂, (b) un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, (c) un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 6-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido independientemente con 1-2 alquilos C1-C6, o (d) un anillo heterocíclico espirocíclico de 7-10 miembros con 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde cada uno de dichos anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6, cicloalquilo (C3-C6), (alquil C1-C6)C(=O)-, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6;

hetCic⁵ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O y N; hetCic⁶ es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde dicho anillo sustituido con oxo y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH y alquilo C1-C6;

R¹ es H, alquilo C1-C6 o (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6;

R² es H, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), Cic³, hidroxialquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)C(=O), hetCic⁷, Ar³, Ar³alquil C1-C3-, hidroxialcoxi C1-C6 o (cicloalquil 3-6C)CH₂O-;

Cic³ es un anillo carbocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C1-C6, OH y halógeno;

hetCic⁷ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O y N en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, fluoroalquilo C1-C3, difluoroalquilo C1-C3 y trifluoroalquilo C1-C3;

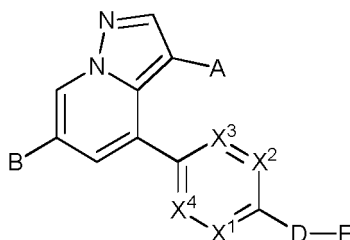
R⁴ y R⁵ son independientemente H o alquilo C1-C6;

R⁶ es alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6, fenilo o hetCic⁸;

hetCic⁸ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O y N, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; y

Ar⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) es un compuesto de Fórmula III:



III

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹ es CH o N;

X² es CH o N;

X³ es CH o N;

X⁴ es CH o N;

en donde uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es N;

A es CN;

B es hetAr¹;

hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, fluoroalquilo C1-C6, difluoroalquilo C1-C6, trifluoroalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6, (alcoxi C1-C4)CH₂C(=O)-, (alcoxi C1-

C4)C(=O)alquilo C1-C3, cicloalquilo C3-C6, (R^aR^bN)alquilo C1- C6, (R^aR^bN)C(=O)alquilo C1-C6, (alquil C1-C6SO₂)alquilo C1-C6 y 4-metoxibencilo;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo C1-C6;

D es hetCic¹;

hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3, fluoroalquilo C1-C3, difluoroalquilo C1-C3, trifluoroalquilo C1-C3 y OH, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un grupo oxo;

E es

(w) Ar²C(=O)-,

(x) Ar²alquil C1-C6-,

(z) Ar²(alquil C1-C3)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y R^eR^fN-, donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o R^e y R^f, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azacíclico de 5-6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo adicional seleccionado entre N y O,

(cc) hetAr²(alquil C1-C3)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y R^eR^fN-, en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6 o R^e y R^f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azacíclico de 5-6 miembros que opcionalmente tiene un heteroátomo adicional en el anillo seleccionado entre N y O,

(dd) R¹R²NC(=O)-,

(oo) hetAr²alquil C1-C6-,

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), fluoroalquilo C1-C6, difluoroalquilo C1-C6, trifluoroalquilo C1-C6, CN, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y R¹R²N- en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6;

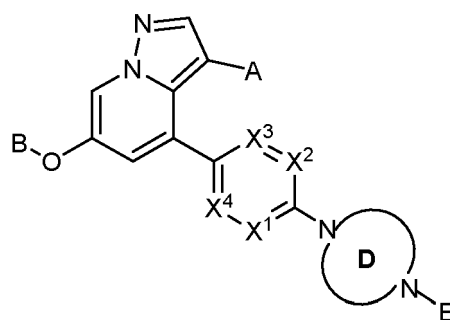
hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), fluoroalquilo C1-C6, difluoroalquilo C1-C6, trifluoroalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo (C3-C6), (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6, CN, OH y R¹R²N-, en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C3;

R¹ es H, alquilo C1-C6 o (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6; y

R² es H, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)C(=O), hidroxialcoxi C1-C6 o (cicloalquil C3-6)CH₂O.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) se selecciona entre el grupo que consiste en: ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N,N-diethylpiperazin-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidin-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibenzil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) es un compuesto de Fórmula IV:



IV

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CH, CF, CCH₃ o N, en donde cero, uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es N;
A es H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, ciclopropilo, -CH₂CN o -CH(CN)CH₃;
B es
- 10 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(c) hidroxialquil C2-C6-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o un anillo cicloalquilideno C3-C6,
(d) dihidroxialquil C3-C6-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo cicloalquilideno C3-C6,
- 15 (e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(f) (R¹R²N)alquil C1-C6- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH y en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);
(g) hetAr¹alquil C1-C3-, en donde hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 seleccionados independientemente;
- 20 (h) (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
(i) (hetCic^a)alquil C1-C3-,
(j) hetCyo^a-,
(k) cicloalquil C3-C6-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
- 25 (l) (alquil C1-C4)C(=O)O-alquil C1-C6-, en donde cada una de las porciones alquilo C1-C4 y alquilo C1-C6 está opcional e independientemente sustituida con 1-3 fluoros, o
(m) (R¹R²N)C(=O)alquil C1-C6-, en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);
- 30 hetCic^a- es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alquil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- y fluoro, o en donde hetCic^a está sustituido con oxo;
- 35 el anillo D es (i) un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, (ii) un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y, opcionalmente, tiene un tercer heteroátomo en el anillo que es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico saturado de 7-11 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, o (iv) un anillo heterocíclico condensado bicíclico de 9-10 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en donde cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6 o (c) un grupo oxo;
- 40 E es
- 45 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(c) (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(d) (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN-- en donde R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6,
- 50 (e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,
(g) (cicloalquilo C3-C6)C(=O)-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

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

(h) Ar¹alquil C1-C6-,

(i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mRⁿN- o R^mRⁿN-CH₂-, en donde cada R^m y Rⁿ es independientemente H o alquilo C1-C6,

(j) hetAr²alquil C1-C6-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6,

(l) hetAr²C(=O)-,

(m) hetCic¹C(=O)-,

(n) hetCic¹alquil C1-C6-,

(o) R³R⁴NC(=O)-,

(p) Ar¹N(R³)C(=O)-,

(q) hetAr²N(R³)C(=O)-,

(r) (alquil C1-C6)SO₂-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(s) Ar¹SO₂-,

(t) hetAr²SO₂-,

(u) N-(alquil C1-C6)piridinonilo,

(v) Ar¹C(=O)-;

(w) Ar¹O-C(=O)-,

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

(y) (cicloalquil C3-C6)(alquilo C1-C6)SO₂-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(z) Ar¹(alquil C1-C6)SO₂-,

(aa) hetCic¹-O-C(=O)-,

(bb) hetCic¹CH₂C(=O)-,

(cc) hetAr², o

(dd) cicloalquilo C3-C6;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H, alquilo C1-C6, (R^pR^qN)alcoxi C1-C6 en donde R^p y R^q son independientemente H o alquilo C1-C6, y (hetAr^a)alquil C1-C6- en donde hetAr^a es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, o Ar¹ es un anillo fenilo condensado con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O;

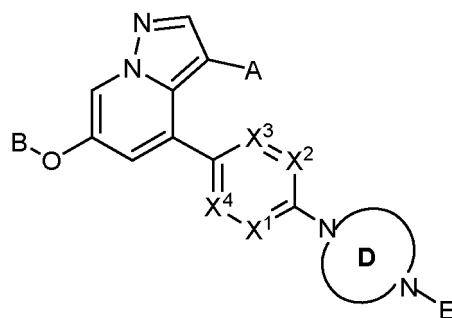
hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S o un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- y cicloalquilo C3-C6;

hetCic¹ es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C1-C6 y halógeno;

R³ es H o alquilo C1-C6; y

R⁴ es alquilo C1-C6.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) es un compuesto de Fórmula V:



V

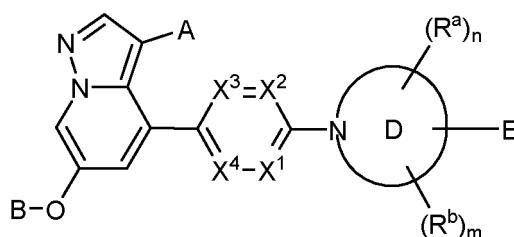
o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH o N, en donde cero, uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N;
 A es CN;
 B es
- 10 (b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (c) hidroxialquil C2-C6-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o un anillo
 cicloalquilideno C3-C6,
 (e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (f) (R^1R^2N)alquil C1-C6-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH y en donde R^1
 y R^2 son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);
 15 (g) hetAr¹alquil C1-C3-, en donde hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos
 en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes alquilo C1-C6 seleccionados independientemente; o
 (i) (hetCic^a)alquil C1-C3-,
 20 hetCic^a- es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados
 independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-,
 alcoxi C1-C6, (alquil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- y fluoro, o en donde hetCic^a está sustituido con
 oxo;
 25 el anillo D es (i) un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, o
 (ii) un anillo heterocíclico saturado de 7-9 miembros con puente que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y
 opcionalmente tiene un tercer heteroátomo en el anillo que es oxígeno, en donde cada uno de dichos anillos está
 opcionalmente sustituido con (a) de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH,
 alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido
 30 con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6 o (c) un grupo oxo;
 E es
- (h) Ar¹alquil C1-C6-,
 (j) hetAr²alquil C1-C6-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, o
 35 (l) hetAr²C(=O)-,
- Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el
 grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6
 40 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN - en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6,
 (R^pR^qN)alcoxi C1-C6 en donde R^p y R^q son independientemente H o alquilo C1-C6, y (hetAr^a)alquil C1-C6- en
 donde hetAr^a es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, o Ar¹ es un
 anillo fenilo condensado con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo
 seleccionados independientemente entre N y O; y
 hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados
 45 independientemente entre N, O y S o un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de
 nitrógeno en el anillo, en donde hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-
 3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente
 sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN - en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, OH, (alcoxi C1-
 50 C6)alcoxi C1-C6- y cicloalquilo C3-C6.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET que no es un compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que

consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinilo)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 En algunas realizaciones, un inhibidor de RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) es un compuesto de Fórmula VI:



VI

- 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH, CCH₃, CF o N, en donde cero, uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N;
A es H, CN, Cl, metilo, etilo o ciclopropilo;
B es:

- 25 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(c) hidroxialquil C2-C6- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo cicloalquilideno C3-C6,
30 (d) dihidroxialquil C3-C6- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo cicloalquilideno C3-C6,
(e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(f) (R¹R²N)alquil C1-C6- donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alquil C1-C6)C(=O)- y (alcoxi C1-C6)C(=O)-;
35 (g) hetAr¹alquil C1-C3-, donde hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 seleccionados independientemente;
(h) (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
40 (i) (hetCic^a)alquil C1-C3-,
(j) hetCic^a,
(k) (R¹R²N)C(=O)alquil C1-C6-, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C6;
(l) (R¹R²N)C(=O)-, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C6, o
45 (m) hetCic^aC(=O)alquil C1-C6-;

hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, halógeno, (alquil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo y (alcoxi C1-C6)C(=O)-;

- 50 el anillo D es (i) un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno, (ii) un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno, o (iii) un sistema de anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno;
cada R^a es independientemente alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6 o (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-;

R^b es (a) hidroxilo, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^bCH₂-, (d) RⁱR^jNC(=O)CH₂OCH₂- donde Rⁱ y R^j son independientemente H o alquilo C1-C6, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH₂-, (g) alcoxi C1-C6-, (h) (alquil C1-C4)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, alcoxi C1-C6- o RⁱR^jN-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre RⁱR^jN- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, (i) (RⁱR^j "N)alcoxi C1-C6(CH₂)_n- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, (j) hetCic^b(alquil C1-C3)OCH₂-, (k) hetCic^bC(=O)NH- o (l) hetAr^aC(=O)NH-;

hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros, o un anillo heteroespirocíclico de 7-10 miembros, cada anillo tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, fluoro, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alcoxi C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6 y RⁱR^j "N- donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6; hetAr^a es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S en donde hetAr^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros),

R^c es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^d es hidrógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)C(=O)-, hidroxialquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxialquil C1-C6)C(=O)-, (alquil C1-C6)C(=O)-, (R^kR^lN)alquil C1-C6- donde R^k y R^l son independientemente H o alquilo C1-C6, R^mRⁿNC(=O)alquil C1-C6- donde R^m y Rⁿ son independientemente H o alquilo C1-C6, PhCH₂- en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), cicloalquilo C3-C6, hidroxialquilo C1-C6, (alquil C1-C6)SO₂-, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquil C1-C6- donde cada R^e y R^f es independientemente H o alquilo C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

m es 0 o 1;

E es:

(a) hidrógeno,

(b) hidroxilo,

(c) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(d) Ar¹alquil C1-C6- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(e) hetAr²alquil C1-C6-,

(f) (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6-,

(g) Ar¹O-,

(h) hetAr²-O-,

(i) Ar¹NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(j) hetAr²NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(k) R³C(=O)NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6;

(l) Ar¹C(=O)NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- donde p es 0 o 1 y R^g es H o alquilo C1-C6,

(n) R⁴R⁵NC(=O)-,

(o) Ar¹NR^gC(=O)-, donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(p) hetAr²NR^gC(=O)-, donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(q) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxilo(alquilo C1-C6), alcoxi C1-C6 o NH₂,

(r) hetCic⁵C(=O)-,

(s) R⁴R⁵NC(=O)NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6, o

(t) (alquil C1-C6)SO₂-;

(u) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(v) hetAr⁴C(=O)NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(w) hetAr²-S(=O)-,

(x) (cicloalquil C3-C6)CH₂SO₂-,

(y) Ar¹(alquil C1-C6)SO₂-,

(z) hetAr²SO₂-,

(aa) Ar¹,

(bb) hetAr²,

(cc) hetCic⁵,

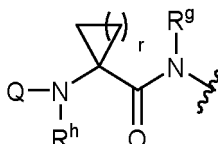
(dd) alcoxi C1-C6,

(ee) Ar¹(alquil C1-C6)-O-,

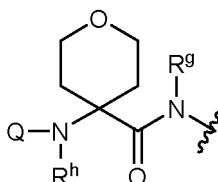
(ff) hetAr²(alquil C1-C6)-O-,

(gg) hetAr²-O-alquil C1-C6-,

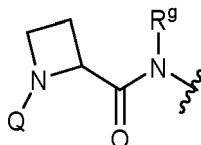
- (hh) $\text{Ar}^1(\text{alquil C1-C6})\text{NR}^g$ - donde R^g es H o alquilo C1-C6,
(ii) $\text{hetAr}^2\text{-S-}$,
(jj) $\text{Ar}^2\text{SO}_2\text{NR}^g(\text{CH}_2)_p$ - donde p es 0 o 1 y R^g es H o alquilo C1-C6,
(kk) $(\text{alcoxi C1-C6})\text{C(=O)-}$,
5 (ll) $(\text{alquil C1-C6})\text{NR}^g\text{C(=O)O-}$ donde R^g es H o alquilo C1-C6,
(mm) $(\text{alquil C1-C6})\text{NR}^g\text{SO}_2$ - donde R^g es H o alquilo C1-C6,
(nn) $\text{hetCic}^5\text{C(=O)NR}^g$ - donde R^g es H o alquilo C1-C6,
(oo) $\text{Q-NR}^h(\text{alquil C1-C3})\text{C(=O)NR}^g$ - donde R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6 y Q es H, alquilo C1-C6 o $(\text{alquil C1-C6})\text{OC(=O)-}$,
10 (pp)



- donde R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6, Q es H, alquilo C1-C6 o $(\text{alquil C1-C6})\text{OC(=O)-}$ y r es 1, 2, 3 o 4,
15 (qq)



- donde R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6 y Q es H, alquilo C1-C6 o $(\text{alquil C1-C6})\text{OC(=O)-}$,
20 (rr)



- donde R^g es H o alquilo C1-C6 y Q es H, alquilo C1-C6 o $(\text{alquil C1-C6})\text{OC(=O)-}$, o
25 (ss) $\text{R}^g\text{R}^h\text{N-}$ donde R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6,
(tt) $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{C(=O)NR}^g$ - donde el cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halógenos,
(uu) $(\text{alquil C1-C6})\text{C(=O)NR}^g\text{CH}_2$ - donde R^g es H o alquilo C1-C6 o (vv) $(\text{alquil C1-C6})\text{SO}_2\text{NR}^g$ - donde R^g es H o alquilo C1-C6;
30

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), cicloalquilo C3-C6, hidroxialquilo C1-C6, $(\text{alquil C1-C6})\text{SO}_2$ -, $\text{R}^e\text{R}^f\text{N-}$ y $(\text{R}^e\text{R}^f\text{N})\text{alquilo C1-C6}$ donde cada R^e y R^f es independientemente H o alquilo C1-C6;

hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquilo C1-C6-}$ (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) e hidroxialcoxi C1-C6-;

hetCic^5 es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C1-C6 y oxo;

R^3 es alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C6, $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{CH}_2$ -, $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{O-}$, $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{CH}_2\text{O-}$, $\text{hetCic}^7\text{O-}$, Ph-O- o $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$; en donde cada uno de dichos restos cicloalquilo C3-C6 está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6, OH o $\text{R}^i\text{R}^j\text{N-}$ donde R^i y R^j son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^4 es H o alquilo C1-C6;

R^5 es Ar^2 , hetAr^3 , Ar^2CH_2 -, $\text{hetCic}^6\text{-CH}_2$ -, hidroxialquil C1-C6-, $(\text{cicloalquil C3-C6})\text{CH}_2$ - o alquilo C1-C6

opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), cicloalquilo C3-C6 y R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6 o Ar² es fenilo condensado con un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

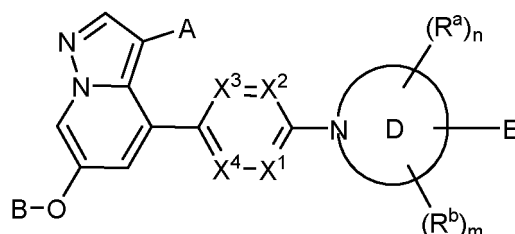
hetAr³ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

hetAr⁴ es piridin-4(1H)-onilo o piridin-2(1H)-onilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6 y halógeno;

hetCic⁶ es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S; y

hetCic⁷ es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET (por ejemplo, un primer inhibidor de RET o un segundo inhibidor de RET) es un compuesto de Fórmula VII:



VII

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CH o N, en donde cero, uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es N;

A es CN;

B es:

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

(c) hidroxalquil C2-C6- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo cicloalquilideno C3-C6, o

(i) (hetCic^a)alquil C1-C3-;

hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, halógeno, (alquil C1-C6)C(=O)-, alcoxi C1-C6, oxo y (alcoxi C1-C6)C(=O)-;

el anillo D es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

R^b es (a) hidroxil;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

E es:

(e) hetAr²alquil C1-C6 -,

(h) hetAr²-O-,

(k) R³C(=O)NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6,

(l) Ar¹C(=O)NR^g- donde R^g es H o alquilo C1-C6, o

(m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- donde p es 0 o 1 y R^g es H o alquilo C1-C6;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros),

cicloalquilo C3-C6, hidroxialquilo C1-C6, (alquil C1-C6)SO₂-, R^eR^fN- y (R^eR^fN)alquilo C1-C6 donde cada R^e y R^f es independientemente H o alquilo C1-C6;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) e hidroxialcoxi C1-C6-; y

R³ es alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C6, (cicloalquil C3-C6)CH₂-, (cicloalquil C3-C6)O-, (cicloalquil C3-C6)CH₂O-, hetCic⁷O-, Ph-O- o (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-; en donde cada uno de dichos restos cicloalquilo C3-C6 está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6, OH o R'R "N- donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6.

En algunas realizaciones, un inhibidor de RET que no es un compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos tirosina cinasas receptoras (por ejemplo, Trk), incluyen 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)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, 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, VM-902A, TPX-0005 y TSR-011. Los agentes terapéuticos dirigidos a Trk adicionales incluyen los descritos en las Patente de los EE.UU. N.º 8.450.322; 8.513.263; 8.933.084; 8.791.123; 8.946.226; 8.450.322; 8.299.057; y 8.912.194; las Publicaciones de los EE.UU. N.º 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; y 2015/0306086; las Publicaciones Internacionales N.º WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014/078454; WO 2014/078417; WO 2014/078408; WO 2014/078378; WO 2014/078372; WO 2014/078331; WO 2014/078328; WO 2014/078325; WO 2014/078323; WO 2014/078322; WO 2015/175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; y WO 2013/074518.

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de inhibidores de Trk en la Patente de los EE.UU. N.º 8.637.516, la Publicación Internacional N.º WO 2012/034091, la Patente de los EE.UU. N.º 9.102.671, la Publicación Internacional N.º WO 2012/116217, la Publicación de los EE.UU. N.º 2010/0297115, la Publicación Internacional N.º WO 2009/053442, la Patente de los EE.UU. N.º 8.642.035, la Publicación Internacional N.º WO 2009/092049, la Patente de los EE.UU. N.º 8.691.221, la Publicación Internacional N.º WO2006131952. Los inhibidores de Trk de ejemplo incluyen GNF-4256, descrito en Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015; y GNF-5837 (N-[3-[[2,3-dihidro-2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1H-indol-6-il]amino]-4-metilfenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea), descrito en ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012.

Otros ejemplos de inhibidores de Trk incluyen los desvelados en la Publicación de los EE.UU. N.º 2010/0152219, la Patente de los EE.UU. N.º 8.114.989 y la Publicación Internacional WO 2006/123113. Los inhibidores de Trk de ejemplo incluyen AZ623, descrito en Cancer 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, descrito en Cancer Biol. Ther. 16 (3): 477-483, 2015; AZ64, descrito en Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-Cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-isopropoxi1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina), descrito en Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009; y AZD7451.

Un inhibidor de Trk puede incluir los descritos en las Patentes de los EE.UU. N.º 7.615.383; 7.384.632; 6.153.189; 6.027.927; 6.025.166; 5.910.574; 5.877.016; y 5.844.092.

Los ejemplos adicionales de los inhibidores de Trk incluyen CEP-751, descrito en Int. J. Cancer 72:672-679, 1997; CT327, descrito en Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015; los compuestos descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2012/034095; los compuestos descritos en la Patente de los EE.UU. N.º 8.673.347 y la Publicación Internacional N.º WO 2007/022999; los compuestos descritos en la Patente de los EE.UU. N.º 8.338.417; los compuestos descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2016/027754; los compuestos descritos en la Patente de los EE.UU. N.º 9.242.977; los compuestos descritos en la Publicación de los EE.UU. N.º 2016/0000783; sunitinib

- (N-(2-dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida), que se describe en PLoS One 9:e95628, 2014; los compuestos descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2011/133637; los compuestos descritos en la Patente de los EE.UU. N.º 8.637.256; los compuestos descritos en Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014; los compuestos descritos en Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009;
- 5 imidazopiridazinas sustituidas con (R)-2-fenilpirrolidina, por ejemplo, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-ol como se describe en ACS Med. Chem. Lett. 6 (5): 562-567, 2015; GTx-186 y otros, como se describe en PLoS One 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-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-il][1,6]benzodiazocin-1-ona), como se describe en Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010;
- 10 aminopirazolilpirimidinas, por ejemplo, AZ-23 (((S)-5-cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina)), como se describe en J. Med. Chem. 51 (15): 4672-4684, 2008; PHA-739358 (danusertib), como se describe en Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007; Go 6976 (5,6,7,13-tetrahidro-13-metil-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pirolo[3,4-c]carbazol-12-propanonitrilo), como se describe en J. Neurochem. 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metilindol-3-il)metiliden]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona), como se describe en IJAE 115:117, 2010; milciclib (PHA-848125AC), descrito en J. Carcinog. 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi]fenil]-2-ciano-2-propenetoamida); altiratinib (N-(4-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); cabozantinib (N-(4-((6,7-Dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); lestaurtinib ((5S,6S,8R)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-5-metil-7,8,14,15-tetrahidro-5H-16-oxa-4b,8a,14-triaza-5,8-metanodibenzo[b,h]cicloocta[jk]ciclopenta[e]-as-indacen-13(6H)-ona);
- 20 dovatinib (hidrato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona mono 2-hidroxiopropanoato); 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)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); ONO-5390556; regorafenib (hidrato de 4-[4-((4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida); y VSR-902A.
- 25 La capacidad de un inhibidor de Trk para actuar como inhibidor de TrkA, TrkB y/o Trk C puede someterse a ensayo usando los ensayos descritos en los Ejemplos A y B de la Patente de los EE.UU. N.º 8.513.263.

En algunas realizaciones, los inhibidores de la vía de transducción de señales incluyen los inhibidores de la vía Ras-Raf-MEK-ERK (por ejemplo, binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib y vemurafenib), inhibidores de la vía PI3K-Akt-mTOR-S6K (por ejemplo, everolimus, rapamicina, perifosina, temsirolimus) y otros inhibidores de cinasa, tales como baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetina, 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-1H-pirrol-4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclohexanoacetamida), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 y TG101209 (N-terc-butil-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)bencenosulfonamida).

Los ejemplos de inhibidores de los puntos de control incluyen ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pidilizumab, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 y pembrolizumab.

En algunas realizaciones, los agentes quimioterápicos citotóxicos se seleccionan entre trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida y vincristina.

Los ejemplos de terapias dirigidas a la angiogénesis incluyen aflibercept y bevacizumab.

El término "inmunoterapia" se refiere a un agente que modula el sistema inmunitario. En algunas realizaciones, una inmunoterapia puede aumentar la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas realizaciones, una inmunoterapia puede disminuir la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas realizaciones, una inmunoterapia puede reclutar y/o potenciar la actividad de una célula inmunitaria.

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una inmunoterapia celular (por ejemplo, terapia de linfocitos T adoptivos, terapia de células dendríticas, terapia con linfocitos citotóxicos naturales). En algunas realizaciones, la inmunoterapia celular es sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). En algunas realizaciones, la inmunoterapia celular incluye células que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés). En algunas realizaciones, la inmunoterapia celular es una terapia de linfocitos T con CAR. En algunas realizaciones, la terapia de linfocitos T CAR es el tisagenlecleucel (Kymriah™).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una terapia de anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo conjugado). En algunas realizaciones, el tratamiento con anticuerpos es bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumumab (Darzalex®), olaratumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbix®), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutuximab (Unituxin®), obinituzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675.206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™),

avelumab (Bavencio®), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab o amatuximab.

- 5 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es un conjugado anticuerpo-fármaco. En algunas realizaciones, el conjugado anticuerpo-fármaco es gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), brentuximab vedotina (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansina (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab soravtansina (IMGN853) o anetumab ravtansina

- 10 En algunas realizaciones, la inmunoterapia incluye blinatumomab (AMG103; Blincito®) o midostaurina (Rydapt).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia incluye una toxina. En algunas realizaciones, la inmunoterapia es denileucina diftotox (Ontak®).

- 15 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una terapia de citocinas. En algunas realizaciones, la terapia con citocinas es una terapia con interleucina 2 (IL-2), una terapia con interferón alfa (IFNα), una terapia con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), una terapia con interleucina 12 (IL-12), una terapia con interleucina 15 (IL-15), una terapia con interleucina 7 (IL-7) o una terapia con eritropoyetina-alfa (EPO). En algunas realizaciones, la terapia con IL-2 es aldesleukina (Proleukin®). En algunas realizaciones, la terapia con IFNα es IntronA® (Roferon-A®). En algunas realizaciones, la terapia con G-CSF es filgrastim (Neupogen®).

- 25 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es un inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, la inmunoterapia incluye uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab (Yervoy®) o tremelimumab (CP-675.206). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab (Keytruda®) o nivolumab (Opdivo®). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) o durvalumab (Imfinzi™).

- 30 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es inmunoterapia basada en ARNm. En algunas realizaciones, la inmunoterapia basada en ARNm es CV9104 (véanse, por ejemplo, Rausch *et al.* (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; y Kubler *et al.* (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es la terapia con bacilos Calmette-Guerin (BCG).

- 35 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una terapia vírica oncolítica. En algunas realizaciones, la terapia vírica oncolítica es talimogén alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

- 40 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una vacuna contra el cáncer. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). En algunas realizaciones, la vacuna contra el VPH es Gardasil®, Gardasil9® o Cervarix®. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB). En algunas realizaciones, la vacuna contra el VHB es Engerix-B®, Recombivax HB® o GI-13020 (Tarmogen®). En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es Twinrix® o Pediarix®. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvence™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcorespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac o viagenpumatucel-L (HS-110).

- 50 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una vacuna peptídica. En algunas realizaciones, la vacuna peptídica es nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901 o SurVaxM (SVN53-67). En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de neoantígeno personal inmunogénica (véanse, por ejemplo, Ott *et al.* (2017) Nature 547: 217-221; Sahin *et al.* (2017) Nature 547: 222-226). En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es RGSH4K o NEO-PV-01. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna basada en ADN. En algunas realizaciones, la vacuna basada en ADN es una vacuna de ADN de mamaglobina-A (véase, por ejemplo, Kim *et al.* (2016) Oncolimmunology 5(2): e1069940).

- 55 En algunas realizaciones, los agentes inmuno-específicos se seleccionan de aldesleukina, interferón alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona y sipuleucel-T.

Los ejemplos de radioterapia se incluye la terapia con radioyoduro, radiación de haz externo y radioterapia 223.

- 60 Los inhibidores de cinasa adicionales incluyen los descritos en, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 7.514.446; 7.863.289; 8.026.247; 8.501.756; 8.552.002; 8.815.901; 8.912.204; 9.260.437; 9.273.051; la Publicación de los EE.UU. N.º US 2015/0018336; las Publicaciones Internacionales N.º WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO

2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; y WO 2016/075224.

- 5 Los ejemplos adicionales de inhibidores de cinasa incluyen los descritos en, por ejemplo, WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO 2015/017533; WO 2014/160521; y WO 2014/011900.

- 10 Los ejemplos adicionales de inhibidores de cinasas incluyen luminespib (AUY-922, NVP-AUY922) (5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida) y doramapimod (BIRB-796) (1-[5-*terc*-butil-2-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]urea).

- 15 En consecuencia, en el presente documento también se proporciona un procedimiento de tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento de cáncer, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico adicional son eficaces juntas en el
20 tratamiento del cáncer.

- En algunas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales incluyen uno cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son tratamientos de referencia en cánceres en donde el cáncer tiene una desregulación de un gen de RET, una proteína RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los
25 mismos.

- Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con una o más dosis del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, como parte de la misma forma farmacéutica o de formas farmacéuticas separadas, a través de las mismas o diferentes vías de
30 administración y/o de los mismos o diferentes programas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por un experto en la materia.

- En el presente documento también se proporciona (i) una combinación farmacéutica para tratar un cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente
35 aceptable del mismo, (b) al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales de ejemplo descritos en el presente documento o conocidos en la técnica) y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento de cáncer, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y del agente terapéutico adicional son eficaces juntas para tratar el cáncer; (ii) una composición farmacéutica que
40 comprende dicha combinación; (iii) el uso de una combinación de este tipo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iv) un envase o producto comercial que comprende una combinación de este tipo en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial; y a un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesite. En una realización, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de
45 resistencia a inhibidores de RET.

- La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia farmacéutica resultante de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto de Fórmula I o una sal o
50 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente quimioterápico), se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única composición o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente quimioterápico) se formulan como composiciones o dosificaciones separadas de manera que puedan administrarse a
55 un paciente que los necesite de forma simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intermedios variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el organismo del paciente. Esto también se aplica a las terapias de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos

- La divulgación proporciona un método de tratamiento de un cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento de
60 cáncer, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico adicional son eficaces juntas en el tratamiento del cáncer. En una realización, el compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran
65

simultáneamente como dosis separadas. En una realización, el compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces en conjunto, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes. En una realización, el compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosis combinada. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por RET es una desregulación del gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. Por ejemplo, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. Una enfermedad o trastorno mediado por RET puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección relacionada directa o indirectamente con la expresión o actividad de RET, incluyendo la sobreexpresión y/o niveles anormales de actividad. En una realización, la enfermedad es cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET). En una realización, el cáncer es cualquiera de los cánceres o cánceres asociados a RET descritos en el presente documento.

Aunque la base genética de la tumorigénesis puede variar entre diferentes tipos de cáncer, los mecanismos celulares y moleculares requeridos para la metástasis parecen ser similares para todos los tipos de tumores sólidos. Durante una cascada metastásica, las células cancerosas pierden respuestas inhibitorias del crecimiento, experimentan alteraciones en la adhesividad y producen enzimas que pueden degradar los componentes de la matriz extracelular. Esto conduce al desprendimiento de las células tumorales del tumor original, la infiltración en la circulación a través de la vasculatura recién formada, la migración y extravasación de las células tumorales en sitios distantes favorables en los que pueden formar colonias. Se ha identificado una serie de genes como promotores o supresores de la metástasis. Por ejemplo, la sobreexpresión del factor neurotrófico derivado de células de la glía (GDNF) y su tirosina cinasa receptora RET se han correlacionado con la proliferación y metástasis del cáncer. Véase, por ejemplo, Zeng, Q. *et al.* J. Int. Med. Res. (2008) 36(4): 656-64.

La divulgación proporciona métodos para inhibir, prevenir, ayudar en la prevención o disminuir los síntomas de la metástasis de un cáncer en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. Dichos métodos pueden usarse en el tratamiento de uno o más de los cánceres descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, la Publicación de los EE.UU. N.º 2013/0029925; la Publicación Internacional N.º WO 2014/083567; y la Patente de los EE.UU. N.º 8.568.998. Véase también, por ejemplo, Hezam K *et al.*, Rev Neurosci 26 de enero de 2018;29:93-98; Gao L, *et al.*, Pancreas, enero de 2015;44:134-143; Ding K *et al.*, J Biol Chem 6 de junio de 2014; 289:16057-71; y Amit M *et al.*, Oncogene 8 de junio de 2017; 36:3232-3239. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con una terapia adicional u otro agente terapéutico, incluyendo un agente quimioterápico, tal como un inhibidor de cinasa. Por ejemplo, un primer o segundo inhibidor de la cinasa RET.

El término "metástasis" es un término conocido en la técnica y significa la formación de un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un sitio distante de un tumor primario en un sujeto o paciente, donde el tumor adicional incluye las mismas células de cáncer o similares, como el tumor primario.

La divulgación proporciona métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un cáncer asociado a RET que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un paciente como que tiene un cáncer asociado a RET, y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente seleccionado, identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer asociado a RET. La divulgación proporciona métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un cáncer asociado a RET que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o disolvente farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que tiene un cáncer asociado a RET. La disminución del riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un cáncer asociado a RET puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el paciente antes del tratamiento o en comparación con un paciente o una población de pacientes que tienen un cáncer asociado a RET igual o similar al que no ha recibido ningún tratamiento o un tratamiento diferente. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a RET es un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

La expresión "riesgo de desarrollar una metástasis" significa el riesgo de que un sujeto o paciente que tiene un tumor primario desarrolle un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un lugar distante del tumor primario en un sujeto o paciente durante un período de tiempo determinado, donde el tumor adicional incluye las mismas células de cáncer o similares, como el tumor primario. Los métodos para reducir el riesgo de desarrollar una metástasis en un

sujeto o paciente que tiene un cáncer se describen en el presente documento.

La expresión "riesgo de desarrollar metástasis adicionales" significa el riesgo de que un sujeto o paciente que tiene un tumor primario y uno o más tumores adicionales en sitios distantes del tumor primario (donde el uno o más tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas o similares a las del tumor primario) desarrolle uno o más tumores adicionales distantes del tumor primario, donde los tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas o similares a las del tumor primario. En el presente documento se describen métodos para reducir el riesgo de desarrollar metástasis adicionales.

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. A continuación se describen métodos útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre

i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína

de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. A continuación se describen métodos útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidin-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidin-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-

- (2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.
- La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N, N-dietilpiperazina-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidina-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.
- La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N, N-dietilpiperazina-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidina-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.
- La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o

actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en:

5 ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidin-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o

10 (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que

15 consiste en: ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidin-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o

20 (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidin-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una

25 30 35 40 45 50 55 60 65

célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: ((S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N,N-dietilpiperazin-1-carboxamida; 1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-metoxi-3-metilbutil)piperidin-4-carboxamida; bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. A continuación se describen métodos útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinilo)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e)

administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-

morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-

110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinilo)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinilo)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 6-etoxi-4-(5-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. A continuación se describen métodos útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar

al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer

inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde el primer inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)

il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o
5 junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento,
10 comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un
15 segundo inhibidor de RET, en donde el segundo inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o
25 junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde el segundo
30 inhibidor de RET se selecciona entre el grupo que consiste en: N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida; 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida; 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida; N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida; 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo; y 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o
35 junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor hace que éste sea más resistente al tratamiento con un inhibidor multicinasa. A continuación se describen métodos
60 útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un inhibidor multicinasa. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el inhibidor multicinasa. La divulgación
65 proporciona métodos de tratamiento de un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el inhibidor multikinasa. En algunas realizaciones, las una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el inhibidor multikinasa. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor multikinasa, en donde el inhibidor multikinasa se selecciona entre vandetanib o cabozantinib; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del inhibidor multikinasa de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor multikinasa, en donde el inhibidor multikinasa se selecciona entre el grupo que consiste en: vandetanib o cabozantinib; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del inhibidor multikinasa de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor multikinasa, en donde el inhibidor multikinasa se selecciona entre el grupo que consiste en: vandetanib o cabozantinib; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del inhibidor multikinasa de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor multikinasa, en donde el inhibidor multikinasa se selecciona entre el grupo que consiste en vandetanib o cabozantinib; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del inhibidor multikinasa de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un inhibidor multicinasas (por ejemplo, vandetanib o cabozantinib, como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un inhibidor multicinasas (por ejemplo, vandetanib o cabozantinib), como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar un inhibidor multicinasas (por ejemplo, vandetanib o cabozantinib), como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un inhibidor multicinasas (por ejemplo, vandetanib o cabozantinib) como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.
- La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene

una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, un segundo inhibidor de RET seleccionado entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668 se administra en la etapa (d). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, un segundo inhibidor de RET seleccionado entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668 se administra en la etapa (d).

La divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) detectar al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET en una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) detectar al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET en una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más mutaciones puntuales/inserciones/supresiones de la proteína cinasa RET de las Tablas 2 y 2a en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) detectar al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las Tablas 3 o 4 en una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el

cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación). En algunas realizaciones, un segundo inhibidor de RET seleccionado entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668 se administra en la etapa (d). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre i) Ejemplo N.º 1-20; ii) Ejemplo N.º 21-40; iii) Ejemplo N.º 41-49; iv) Ejemplo N.º 50-70; v) Ejemplo N.º 71-90; vi) Ejemplo N.º 91-110; vii) Ejemplo N.º 111-121, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) detectar la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M en una célula cancerosa de una muestra obtenida del sujeto; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación). En algunas realizaciones, un segundo inhibidor de RET seleccionado entre el grupo que consiste en alectinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorfenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, RXDX-105 (agerafenib), LOXO-292, BLU-667, BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 y NMS-E668 se administra en la etapa (d).

La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y seleccionar un tratamiento que incluye la administración de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: seleccionar un tratamiento que incluye la administración de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En el presente documento también se proporcionan métodos para seleccionar a un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no incluye un primer inhibidor de RET como monoterapia que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y seleccionar al sujeto identificado para un tratamiento que incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento también se proporcionan métodos para seleccionar a un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no incluye un primer inhibidor de RET como monoterapia que incluyen: seleccionar a un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET para un tratamiento que incluye la administración de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

La divulgación proporciona métodos de determinación de la probabilidad de que un sujeto que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET) tenga una respuesta positiva al tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una menor probabilidad de tener una respuesta positiva (es decir, una mayor probabilidad de tener una respuesta negativa) al tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia. También se proporcionan métodos de determinación de la probabilidad de que un sujeto que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET) tenga una respuesta positiva al tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que un sujeto que no tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una mayor probabilidad de tener una respuesta positiva al tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia en comparación con un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos de predicción de la eficacia del tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia en un sujeto que tiene cáncer que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que el tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia es menos probable que sea eficaz en un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos de predicción de la eficacia del tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia en un sujeto que tiene cáncer que incluyen: determinar que el tratamiento con un primer inhibidor de RET como monoterapia es menos probable que sea eficaz en un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o

tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

5 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (c) administrar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como
10 monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (d) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando al sujeto se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), también se le puede administrar al sujeto otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un segundo
15 inhibidor de RET o un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de la etapa (c), otro inhibidor de RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la
20 etapa (a). En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

25 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (c) administrar un segundo inhibidor de RET como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al
30 sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (d) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando al sujeto se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), también se le puede administrar al sujeto otro agente contra el cáncer. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de
35 RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido
40 en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia.

45 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET) que incluyen: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que se ha administrado anteriormente una o más dosis de un primer inhibidor de RET, tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (b) administrar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el
50 sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando al sujeto se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente al sujeto, también se le puede administrar al sujeto otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia). En algunas realizaciones, una o más mutaciones
55 de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier
60 agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de la etapa (b), otro agente contra el cáncer puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

65 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene cáncer y al que se le administró anteriormente

una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (b) administrar un segundo inhibidor de RET como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando al sujeto se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente al sujeto, también se le puede administrar al sujeto otro agente contra el cáncer. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de (b), otro agente contra el cáncer puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

El tratamiento de un paciente que tiene cáncer con un inhibidor multikinasa (MKI) o un inhibidor de cinasas específico de la diana (por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF o un inhibidor de RAS) puede dar como resultado la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de los mismos en el cáncer, y/o la resistencia a un inhibidor de RET. Véase, por ejemplo, Bhinge *et al.*, *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017; Chang *et al.*, *Yonsei Med. J.* 58:9-18, 2017; y Lopez-Delisle *et al.*, doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018.

El tratamiento de un paciente que tiene un cáncer con un inhibidor de RET en combinación con un inhibidor multikinasa o un inhibidor de cinasas específico de la diana (por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF o un inhibidor de RAS) puede tener una mayor eficacia terapéutica en comparación con el tratamiento del mismo paciente o de un paciente similar con el inhibidor de RET como monoterapia, o el inhibidor multikinasa o el inhibidor de cinasas específico de la diana como monoterapia. Véase, por ejemplo, Tang *et al.*, doi: 10.1038/modpathol.2017.109, *Mod. Pathol.* 2017; Andreucci *et al.*, *Oncotarget* 7:80543-80553, 2017; Nelson-Taylor *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 16:1623-1633, 2017; y Kato *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 23:1988-1997, 2017.

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) y al que se le ha administrado anteriormente un inhibidor multikinasa (MKI) o un inhibidor de cinasas específico de la diana (por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF o un inhibidor de RAS) (por ejemplo, como monoterapia) que incluyen: administrar al paciente (i) una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia, o (ii) una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una dosis terapéuticamente eficaz del MKI administrado anteriormente o del inhibidor de cinasas específico de la diana administrado anteriormente.

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) al que se le ha administrado anteriormente un MKI o un inhibidor de cinasas específico de la diana (por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF o un inhibidor de RAS) (por ejemplo, como monoterapia) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia, o (ii) una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una dosis terapéuticamente eficaz del MKI administrado anteriormente o del inhibidor de cinasas específico de la diana administrado anteriormente.

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un MKI o un inhibidor de cinasas específico de la diana (por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF o un inhibidor de RAS) (por ejemplo, como monoterapia) durante un primer período de tiempo; después del período de tiempo, identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia, o (ii) una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una dosis terapéuticamente

eficaz del MKI administrado anteriormente o del inhibidor de cinasas específico de la diana administrado anteriormente.

5 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de BRAF, una cinasa BRAF, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de BRAF (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de BRAF descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

10 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de BRAF, una cinasa BRAF, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor
15 de BRAF (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de BRAF descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

20 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de EGFR, una proteína EGFR, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de EGFR descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

25 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de EGFR, una proteína EGFR, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor
30 de EGFR (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

35 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de MEK, una proteína MEK, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de MEK (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de MEK descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

40 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de MEK, una proteína MEK, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor
45 de MEK (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de MEK descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

50 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de ALK, una proteína ALK, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ALK (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de ALK descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

55 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de ALK, una proteína ALK, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor
60 de ALK (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de ALK descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

65 La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de ROS, una proteína ROS, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad

terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ROS (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de ROS descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de ROS, una proteína ROS, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ROS (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de ROS descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de MET, una proteína MET, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de MET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de MET descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de MET, una proteína MET, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de MET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de MET descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de aromatasas, una proteína aromatasas, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de aromatasas (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de aromatasas descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de aromatasa, una proteína aromatasa, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de aromatasa descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de RAF, una proteína RAF, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de RAF (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RAF descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de RAF, una proteína RAF, o la expresión o actividad o nivel de los mismos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de RAF (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RAF descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que tiene una desregulación de un gen de RAS, una proteína RAS, o la expresión o actividad o nivel de los mismos que incluyen administrar al paciente (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de RAS (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RAS descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) que incluyen: identificar a un paciente que tiene una célula cancerosa que tiene una desregulación de un gen de RAS, una proteína RAS, o la expresión o actividad o nivel de los

misomos; y administrar al paciente identificado (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de RAS (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RAS descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

La expresión "desregulación de un gen de BRAF, una proteína BRAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa BRAF y un compañero de fusión, una mutación en un gen de BRAF que da como resultado la expresión de una proteína BRAF que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína BRAF de tipo silvestre, una mutación en un gen de BRAF que da como resultado la expresión de una proteína BRAF con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína BRAF de tipo silvestre, una mutación en un gen de BRAF que da como resultado la expresión de una proteína BRAF con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína BRAF de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína BRAF en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína BRAF en una célula), una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de BRAF que da como resultado una proteína BRAF que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína BRAF en comparación con la proteína BRAF de tipo silvestre), o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína BRAF de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de BRAF, una proteína BRAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de BRAF que codifica una proteína BRAF que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de BRAF que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de BRAF, una proteína BRAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína BRAF que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es BRAF). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de BRAF, una proteína BRAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de BRAF con otro gen no de BRAF.

Los ejemplos de inhibidores de BRAF incluyen dabrafenib, vemurafenib (también llamado RG7204 o PLX4032), tosilato de sorafenib, PLX-4720, GDC-0879, BMS-908662 (Bristol-Meyers Squibb), LGX818 (Novartis), PLX3603 (Hofmann-LaRoche), RAF265 (Novartis), RO5185426 (Hofmann-LaRoche) y GSK2118436 (GlaxoSmithKline). Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de BRAF.

La expresión "desregulación de un gen de EGFR, una proteína EGFR, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa EGFR y un compañero de fusión, una mutación en un gen de EGFR que da como resultado la expresión de una proteína EGFR que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con la proteína EGFR de tipo silvestre, una mutación en un gen de EGFR que da como resultado la expresión de una proteína EGFR con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína EGFR de tipo silvestre, una mutación en un gen de EGFR que da como resultado la expresión de una proteína EGFR con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína EGFR de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína EGFR en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína EGFR en una célula, una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de EGFR que da como resultado una proteína EGFR que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína EGFR en comparación con la proteína EGFR de tipo silvestre, o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína EGFR de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o a señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de EGFR, una proteína EGFR, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de EGFR que codifica una proteína EGFR que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de EGFR que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de EGFR, una proteína EGFR, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína EGFR que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es EGFR). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de EGFR, una proteína EGFR, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de EGFR con otro gen no de EGFR.

Los ejemplos de un inhibidor de EGFR incluyen gefitinib, erlotinib, brigatinib, lapatinib, neratinib, icotinib, afatinib, dacomitinib, poztotinib, vandetanib, afatinib, AZD9291, CO-1686, HM61713, AP26113, CI-1033, PKI-166, GW-2016, EKB-569, PDI-168393, AG-1478, CGP-59326A. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de EGFR.

La expresión "desregulación de un gen de MEK, una proteína MEK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa MEK y un compañero de fusión, una mutación en un gen de MEK que da como resultado la expresión de una proteína MEK que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína MEK de tipo silvestre, una mutación en un gen de MEK que da como resultado la expresión de una proteína MEK con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína MEK de tipo silvestre, una mutación en un gen de MEK que da como resultado la expresión de una proteína MEK con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína MEK de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína MEK en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína MEK en una célula, una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de MEK que da como resultado una proteína MEK que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína MEK en comparación con la proteína MEK de tipo silvestre), o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína MEK de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de MEK, una proteína MEK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de MEK que codifica una proteína MEK que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de MEK que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de MEK, una proteína MEK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína MEK que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es MEK). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de MEK, una proteína MEK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de MEK con otro gen no de MEK.

Los ejemplos de un inhibidor de MEK incluyen mekinist, trametinib (GSK1120212), cobimetinib (X1,518), binimetinib (MEK162), selumetinib, PD-325901, CI-1040, PD035901, TAK-733, PD098059, U0126, AS703026/MSK1935369, XI-518/GDC-0973, BAY869766/RDEA119 y GSK1120212. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de MEK.

La expresión "desregulación de un gen de ALK, una proteína ALK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa ALK y un compañero de fusión, una mutación en un gen de ALK que da como resultado la expresión de una proteína ALK que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína ALK de tipo silvestre, una mutación en un gen de ALK que da como resultado la expresión de una proteína ALK con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína ALK de tipo silvestre, una mutación en un gen de ALK que da como resultado la expresión de una proteína ALK con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína ALK de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína ALK en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína ALK en una célula, una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de ALK que da como resultado una proteína ALK que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína ALK en comparación con la proteína ALK de tipo silvestre, o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína ALK de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de ALK, una proteína ALK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de ALK que codifica una proteína ALK que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de ALK que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de ALK, una proteína ALK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína ALK que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es ALK). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de ALK, una proteína ALK, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de ALK con otro gen no de ALK.

Los ejemplos de un inhibidor de ALK incluyen crizotinib (Xalkori), ceritinib (Zykadia), alectinib (Alecensa), dalantercept, ACE-041 (Brigatinib) (AP26113), entrectinib (NMS-E628), PF-06463922 (Pfizer), TSR-011 (Tesar), CEP-37440 (Teva), CEP-37440 (Teva), X-396 (Xcovery) y ASP-3026 (Astellas). Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de ALK.

La expresión "desregulación de un gen de ROS1, una proteína ROS1, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa ROS1 y un compañero de fusión, una mutación en un gen de ROS1 que da como resultado la expresión de una proteína ROS1 que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína ROS1 de tipo silvestre, una mutación en un gen de

ROS1 que da como resultado la expresión de una proteína ROS1 con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína ROS1 de tipo silvestre, una mutación en un gen de ROS1 que da como resultado la expresión de una proteína ROS1 con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína ROS1 de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína ROS1 en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína ROS1 en una célula, una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de ROS1 que da como resultado una proteína ROS1 que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína ROS1 en comparación con la proteína ROS1 de tipo silvestre), o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína ROS1 de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de ROS1, una proteína ROS1, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de ROS1 que codifica una proteína ROS1 que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de ROS1 que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de ROS1, una proteína ROS1, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína ROS1 que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es ROS1). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de ROS1, una proteína ROS1, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de ROS1 con otro gen no de ROS1.

Los ejemplos de un inhibidor de ROS1 incluyen crizotinib, entrectinib (RXDX-101), lorlatinib (PF-06463922), certinib, TPX-0005, DS-605 y cabozantinib. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de ROS1.

La expresión "desregulación de un gen de MET, una proteína MET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa MET y un compañero de fusión, una mutación en un gen de MET que da como resultado la expresión de una proteína MET que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína MET de tipo silvestre, una mutación en un gen de MET que da como resultado la expresión de una proteína MET con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína MET de tipo silvestre, una mutación en un gen de MET que da como resultado la expresión de una proteína MET con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína MET de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína MET en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína MET en una célula, una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de MET que da como resultado una proteína MET que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína MET en comparación con la proteína MET de tipo silvestre), o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína MET de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de MET, una proteína MET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de MET que codifica una proteína MET que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de MET que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de MET, una proteína MET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína MET que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es MET). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de MET, una proteína MET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de MET con otro gen no de MET.

Los ejemplos de inhibidores de MET incluyen crizotinib, cabozantinib, JNJ-38877605, PF-04217903 (Pfizer), MK-2461, GSK 1363089, AMG 458 (Amgen), tivantinib, INCB28060 (Incyte), PF-02341066 (Pfizer), E7050 (Eisai), BMS-777607 (Bristol-Meyers Squibb), JNJ-38877605 (Johnson & Johnson), ARQ197 (ArQule), GSK/1363089/XL880 (GSK/Exelixis) y XI,174 (BMS/Exelixis). Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de MET.

La expresión "desregulación de un gen de aromatasa, una proteína aromatasa, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una mutación en un gen de aromatasa que da como resultado la expresión de una proteína aromatasa que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína aromatasa de tipo silvestre, una mutación en un gen de aromatasa que da como resultado la expresión de una proteína aromatasa con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína aromatasa de tipo silvestre, una mutación en un gen de aromatasa que da como resultado la expresión de una proteína aromatasa con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína aromatasa de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína aromatasa en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína aromatasa en una célula), una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de aromatasa que da como resultado una proteína aromatasa que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína aromatasa en comparación con la proteína aromatasa de tipo silvestre, o una expresión aumentada (por

ejemplo, niveles aumentados) de una proteína aromatasa de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de aromatasa, una proteína aromatasa, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de aromatasa que codifica una proteína aromatasa que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de aromatasa que no incluye la mutación.

Los ejemplos de un inhibidor de aromatasa incluyen Arimidex (anastrozol), Aromasin (exemestano), Femara (letrozol), Teslac (testolactona) y formestano. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de aromatasa.

La expresión "desregulación de un gen de RAF, una proteína RAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa RAF y un compañero de fusión, una mutación en un gen de RAF que da como resultado la expresión de una proteína RAF que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína RAF de tipo silvestre, una mutación en un gen de RAF que da como resultado la expresión de una proteína RAF con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína RAF de tipo silvestre, una mutación en un gen de RAF que da como resultado la expresión de una proteína RAF con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína RAF de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína RAF en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína RAF en una célula, una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de RAF que da como resultado una proteína RAF que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína RAF en comparación con la proteína RAF de tipo silvestre), o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína RAF de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de RAF, una proteína RAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de RAF que codifica una proteína RAF que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de RAF que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de RAF, una proteína RAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína RAF que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es RAF). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de RAF, una proteína RAF, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de RAF con otro gen no de RAF.

Los ejemplos de un inhibidor de RAF incluyen sorafenib, vemurafenib, dabrafenib, BMS-908662/XL281, GSK2118436, RAF265, RO5126766 y RO4987655. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de RAF.

La expresión "desregulación de un gen de RAS, una proteína RAS, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que incluye un dominio cinasa RAS y un compañero de fusión, una mutación en un gen de RAS que da como resultado la expresión de una proteína RAS que incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con una proteína RAS de tipo silvestre, una mutación en un gen de RAS que da como resultado la expresión de una proteína RAS con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína RAS de tipo silvestre, una mutación en un gen de RAS que da como resultado la expresión de una proteína RAS con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína RAS de tipo silvestre, una duplicación génica que da como resultado un nivel aumentado de proteína RAS en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de proteína RAS en una célula, una versión alternativa de corte y empalme de un ARNm de RAS que da como resultado una proteína RAS que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína RAS en comparación con la proteína RAS de tipo silvestre), o una expresión aumentada (por ejemplo, niveles aumentados) de una proteína RAS de tipo silvestre en una célula de mamífero debido a la señalización celular aberrante y/o la señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de RAS, una proteína RAS, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de RAS que codifica una proteína RAS que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen de RAS que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de RAS, una proteína RAS, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de una proteína RAS que incluye un dominio cinasa funcional, y una segunda porción de una proteína compañera (es decir, que no es RAS). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de RAS, una proteína RAS, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser resultado de una translocación génica de un gen de RAS con otro gen no de RAS.

Los ejemplos de un inhibidor de RAS incluyen Kobe0065 y Kobe2602. Se conocen en la técnica ejemplos adicionales de un inhibidor de RAS.

Los ejemplos de inhibidores multikinasa (MKI) incluyen dasatinib y sunitinib.

La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (c) seleccionar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (d) seleccionar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se seleccionan dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) para el sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente contra el cáncer para el sujeto. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de la etapa (c), otro inhibidor de RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (c) seleccionar un segundo inhibidor de RET como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (d) seleccionar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se seleccionan dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) para el sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente contra el cáncer para el sujeto. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otro RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que se le ha administrado anteriormente una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) seleccionar un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que presenta al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) seleccionar dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se seleccionan para el sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente al sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una inmunoterapia) para el sujeto. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de la etapa (c), otro inhibidor de RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que se le ha administrado anteriormente una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) seleccionar un segundo inhibidor de RET como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a

inhibidores de RET; o (c) seleccionar dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se seleccionan para el sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET administrado anteriormente al sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente contra el cáncer (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una inmunoterapia) para el sujeto. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otro RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

La divulgación proporciona métodos de determinación del riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tiene cierta resistencia a un primer inhibidor de RET que incluyen: determinar si una célula en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; e identificar a un sujeto que tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, como que tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia al primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos de determinación del riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia a un primer inhibidor de RET que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, como que tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia al primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos de determinación de la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un primer inhibidor de RET que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que el sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene un cáncer que tiene cierta resistencia al primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos de determinación de la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un primer inhibidor de RET en un sujeto que incluyen: determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, tiene un cáncer que tiene cierta resistencia al primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4. Por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un primer inhibidor de RET puede ser cualquiera de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en la Tabla 3 o 4 (por ejemplo, una sustitución en la posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E).

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. A continuación se describen métodos útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET provoca que el tumor sea más resistente al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la cinasa RET). También se proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la cinasa RET). En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y seleccionar un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia para el sujeto identificado (por ejemplo, un segundo inhibidor de la cinasa RET). También se proporcionan métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: seleccionar un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la cinasa RET) para un sujeto

identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos de selección de un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la cinasa RET) que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y seleccionar al sujeto identificado para un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la cinasa RET). También se proporcionan métodos de selección de un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la cinasa RET) que incluyen: seleccionar a un sujeto identificado como que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET para un tratamiento que no incluye un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia. En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La divulgación proporciona métodos de determinación de la probabilidad de que un sujeto que tiene un cáncer tenga una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que el sujeto que tiene la célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una menor probabilidad de tener una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia. También se proporcionan métodos de determinación de la probabilidad de que un sujeto con cáncer tenga una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia que incluyen: determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una menor probabilidad de tener una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia. También se proporcionan métodos de predicción de la eficacia del tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia en un sujeto que tiene cáncer que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que el tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia es menos probable que sea eficaz en un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos de predicción de la eficacia del tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia en un sujeto que tiene cáncer que incluyen: determinar que el tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia es menos probable que sea eficaz en un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (c) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (d) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a) a un sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se administran al sujeto dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a), también se le puede administrar al sujeto otro agente contra el cáncer o un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otro RET puede ser el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado en la etapa (a).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que se le ha administrado anteriormente una o más dosis de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia

o junto con otro agente contra el cáncer a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (c) administrar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado anteriormente a un sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se administran al sujeto

5 dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a), también se le puede administrar al sujeto otro agente contra el cáncer. En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas

10 realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otro RET puede ser el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado en la etapa (a).

15 La divulgación proporciona métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto durante un período de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (c) seleccionar un segundo

20 inhibidor de RET o un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (d) seleccionar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a) para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se

25 seleccionan dosis adicionales de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a) para el sujeto, el método también puede incluir además seleccionar otro agente contra el cáncer. En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier

30 agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otro RET puede ser el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado en la etapa (a).

También se proporcionan métodos de selección de un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer que incluyen:

35 (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que se le ha administrado anteriormente una o más dosis de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) seleccionar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente contra el cáncer para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que

40 tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) seleccionar dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado anteriormente al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se seleccionan dosis adicionales del compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a) para el sujeto, el método también puede incluir además seleccionar otro agente contra el cáncer.

45 En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es cualquier agente contra el cáncer conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente contra el cáncer adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es

50 una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otro RET puede ser el compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado en la etapa (a).

La divulgación proporciona métodos de determinación del riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que incluyen:

55 determinar si una célula en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; e identificar al sujeto si el sujeto tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET como que tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan métodos de determinación del riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula

60 I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET como que tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan métodos de determinación de la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que

65 incluye: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que el sujeto que tiene la célula cancerosa que tiene una o más

mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan métodos de determinación de la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en un sujeto que incluyen: determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser cualquiera de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en la Tabla 3 o 4.

Los métodos de determinación del nivel de resistencia de una célula cancerosa o un tumor a un inhibidor de RET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento o conocidos en la técnica) se pueden determinar usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el nivel de resistencia de una célula cancerosa a un inhibidor de RET se puede evaluar determinando la CI_{50} de un inhibidor de RET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento o conocidos en la técnica) sobre la viabilidad de una célula cancerosa. En otros ejemplos, el nivel de resistencia de una célula cancerosa a un inhibidor de RET se puede evaluar determinando la velocidad de crecimiento de la célula cancerosa en presencia de un inhibidor de RET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento). En otros ejemplos, el nivel de resistencia de un tumor a un inhibidor de RET se puede evaluar determinando la masa o el tamaño de uno o más tumores en un sujeto en el tiempo durante el tratamiento con un inhibidor de RET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento). En otros ejemplos, el nivel de resistencia de una célula cancerosa o un tumor a un inhibidor de RET se puede evaluar indirectamente determinando la actividad de una cinasa RET, incluyendo una o más de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (es decir, la misma cinasa RET expresada en una célula cancerosa o un tumor en un sujeto). El nivel de resistencia de una célula cancerosa o tumor que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET a un inhibidor de RET es relativo con respecto al nivel de resistencia en una célula cancerosa o tumor que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET (por ejemplo, una célula cancerosa o tumor que no tiene las mismas mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, una célula cancerosa o un tumor que no tiene ninguna mutación de resistencia a inhibidores de RET o una célula cancerosa o un tumor que expresa una proteína RET de tipo silvestre). Por ejemplo, el nivel determinado de resistencia de una célula cancerosa o un tumor que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET puede ser superior a aproximadamente el 1 %, superior a aproximadamente el 2 %, superior a aproximadamente el 3 %, superior a aproximadamente el 4 %, superior a aproximadamente el 5 %, superior a aproximadamente el 6 %, superior a aproximadamente el 7 %, superior a aproximadamente el 8 %, superior a aproximadamente el 9 %, superior a aproximadamente el 10 %, superior a aproximadamente el 11 %, superior a aproximadamente el 12 %, superior a aproximadamente el 13 %, superior a aproximadamente el 14 %, superior a aproximadamente el 15 %, superior a aproximadamente el 20 %, superior a aproximadamente el 25 %, superior a aproximadamente el 30 %, superior a aproximadamente el 35 %, superior a aproximadamente el 40 %, superior a aproximadamente el 45 %, superior a aproximadamente el 50 %, superior a aproximadamente el 60 %, superior a aproximadamente el 70 %, superior a aproximadamente el 80 %, superior a aproximadamente el 90 %, superior a aproximadamente el 100 %, superior a aproximadamente el 110 %, superior a aproximadamente el 120 %, superior a aproximadamente el 130 %, superior a aproximadamente el 140 %, superior a aproximadamente el 150 %, superior a aproximadamente el 160 %, superior a aproximadamente el 170 %, superior a aproximadamente el 180 %, superior a aproximadamente el 190 %, superior a aproximadamente el 200 %, superior a aproximadamente el 210 %, superior a aproximadamente el 220 %, superior a aproximadamente el 230 %, superior a aproximadamente el 240 %, superior a aproximadamente el 250 %, superior a aproximadamente el 260 %, superior a aproximadamente el 270 %, superior a aproximadamente el 280 %, superior a aproximadamente el 290 % o superior a aproximadamente el 300 % del nivel de resistencia de una célula cancerosa o tumor que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET (por ejemplo, una célula cancerosa o tumor que no tiene las mismas mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, una célula cancerosa o un tumor que no tiene ninguna mutación de resistencia a inhibidores de RET o una célula cancerosa o un tumor que expresa una proteína RET de tipo silvestre).

Se cree que RET desempeña una función importante en el desarrollo y la supervivencia de los nociceptores aferentes en la piel y el intestino. Los ratones con inactivación génica de cinasa RET carecen de neuronas entéricas y tienen otras anomalías del sistema nervioso, lo que sugiere que es necesario un producto de proteína cinasa RET funcional durante el desarrollo (Taraviras, S. *et al.*, Development, 1999, 126:2785-2797). Además, los estudios poblacionales de pacientes con enfermedad de Hirschsprung caracterizada por obstrucción colónica debida a la falta de enervación colónica normal presentan una mayor proporción de mutaciones de RET con pérdida de función tanto familiares como esporádicas (Butler Tjaden N., *et al.*, Transl. Res., 2013, 162: 1-15). El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad frecuente que afecta al 10-20 % de los individuos en los países desarrollados y se caracteriza por hábitos intestinales anormales, hinchazón e hipersensibilidad visceral (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367: 1626-1635). Aunque la etiología del SII es desconocida, se cree que es el resultado de un trastorno entre el cerebro y el tracto

gastrointestinal, una perturbación en el microbioma intestinal o una inflamación aumentada. Los cambios gastrointestinales resultantes afectan al tránsito intestinal normal dando como resultado diarrea o estreñimiento. Además, en muchos pacientes con SII, la sensibilización del sistema nervioso periférico da como resultado hipersensibilidad visceral o alodinia (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16: 1444-1454). Véase, por ejemplo, la

5 Publicación de los EE.UU. N.º 2015/0099762.

La divulgación proporciona métodos para tratar a un paciente diagnosticado con (o identificado como que tiene) un síndrome del intestino irritable (SII) que incluye patrón de heces con predominio de diarrea, predominio de estreñimiento o alternante, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastornos intestinales

10 funcionales no especificados, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento crónico idiopático, trastornos funcionales esofágicos, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor anorrectal funcional y enfermedad inflamatoria intestinal que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La divulgación proporciona métodos para tratar a un paciente identificado o diagnosticado como que tiene un síndrome del intestino irritable (SII) asociado a RET (por ejemplo, un paciente que se ha identificado con o al que se le ha diagnosticado que tiene un síndrome del intestino irritable (SII) asociado a RET a través del uso de un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o una muestra de

15 biopsia del paciente) que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La divulgación proporciona métodos para tratar el dolor asociado al SII que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con otro agente terapéutico útil para tratar uno o más síntomas del SII.

25

La divulgación proporciona métodos para tratar un síndrome del intestino irritable (SII) en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método: (a) determinar si el síndrome del intestino irritable (SII) en el paciente es un SII asociado a RET (por ejemplo, usando un kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o en una muestra de biopsia del paciente o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos de ensayos descritos en el presente documento; y (b) si se determina que el SII es un SII asociado a RET, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato

30 farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para su uso para tratar el síndrome del intestino irritable (SII) en combinación con uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales eficaces en el tratamiento del síndrome del intestino irritable que actúan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente. El al menos un agente terapéutico adicional puede administrarse con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como parte de la misma forma farmacéutica o de formas farmacéuticas separadas, a través de las mismas o diferentes vías de administración, y en los mismos o diferentes programas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por un experto en la materia.

40

Los ejemplos de terapias adicionales para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII) incluyen probióticos, suplementos de fibra (por ejemplo, psyllium, metilcelulosa), medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida), aglutinantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colestipol, colesevelam), medicamentos anticolinérgicos y antiespasmódicos (por ejemplo, hiosciamina, diciclomina), medicamentos antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, tales como imipramina o nortriptilina, o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), tal como fluoxetina o paroxetina), antibióticos (por ejemplo, rifaximina), alosetrón y lubiprostona.

50

La divulgación proporciona métodos de tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII), que comprende administrar a un paciente que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar el SII que comprende (a) un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento del SII, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico adicional son eficaces juntas en el tratamiento del SII. En una realización, el compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosis separadas. En una realización, el compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces en conjunto, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes. En una realización, el compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosis combinada.

60

En el presente documento también se proporciona (i) una combinación farmacéutica para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de Fórmula I o una

65

sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales de ejemplo descritos en el presente documento para tratar el síndrome del intestino irritable o conocidos en la técnica) y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y del agente terapéutico adicional son eficaces juntas en el tratamiento del síndrome del intestino irritable; (ii) una composición farmacéutica que comprende dicha combinación; (iii) el uso de una combinación de este tipo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable; y (iv) un envase o producto comercial que comprende una combinación de este tipo en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial; y a un método de tratamiento del síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite. En una realización, el paciente es un ser humano.

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia farmacéutica resultante de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente eficaz en el tratamiento del síndrome del intestino irritable), se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única composición o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente eficaz en el tratamiento del síndrome del intestino irritable) se formulan como composiciones o dosificaciones separadas, de manera que pueden administrarse a un paciente que lo necesite de forma simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intermedios variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el organismo del paciente. En una realización, el compuesto de Fórmula I y el agente terapéutico adicional se formulan como formas farmacéuticas unitarias separadas, en donde las formas farmacéuticas separadas son adecuadas para la administración secuencial o simultánea. Esto también se aplica a las terapias de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento puede usarse como agente para su uso para el cuidado de apoyo para un paciente que está recibiendo tratamiento del cáncer. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil para reducir uno o más síntomas asociados al tratamiento con una o más terapias contra el cáncer, tales como complicaciones de diarrea o estreñimiento y/o dolor abdominal. Véase, por ejemplo, la Publicación de los EE.UU. N.º 2015/0099762 y Hoffman, J.M. *et al.* Gastroenterology (2012) 142:844-854. En consecuencia, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición proporcionada en el presente documento pueden administrarse a un paciente para abordar una o más complicaciones asociadas al tratamiento del cáncer (por ejemplo, complicaciones gastrointestinales tales como diarrea, estreñimiento o dolor abdominal).

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un paciente sometido a tratamiento del cáncer (por ejemplo, un paciente que experimenta un evento adverso asociado al tratamiento del cáncer, tal como un evento adverso relacionado con el sistema inmunitario o una complicación gastrointestinal que incluye diarrea, estreñimiento y dolor abdominal). Por ejemplo, un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de la colitis o el SII asociados a la administración de un inhibidor de puntos de control; véase, por ejemplo, Postow, M.A. *et al.* Journal of Clinical Oncology (2015) 33: 1974-1982. En algunas de dichas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular para que presente una baja biodisponibilidad y/o se sea objeto de liberación en el tracto gastrointestinal. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 6.531.152.

La divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de la cinasa RET en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I. En una realización, el contacto se realiza *in vitro*. En una realización, el contacto se realiza *in vivo*. En una realización, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que tiene una célula que tiene actividad de la cinasa RET. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En una realización, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la célula cancerosa es una célula cancerosa asociada a RET. En algunas realizaciones, la célula es una célula gastrointestinal.

La divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de la cinasa RET en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I. En una realización, el contacto se realiza *in vitro*. En una realización, el contacto se realiza *in vivo*. En una realización, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que tiene una célula que tiene actividad de la cinasa RET. En algunas realizaciones, la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero. En una realización, la célula cancerosa de mamífero es cualquier tipo de cáncer como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la célula cancerosa de mamífero es una célula de cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, la célula de mamífero es una célula gastrointestinal.

Como se usa en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a poner juntos los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una cinasa RET con un compuesto proporcionado en el presente documento incluye la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una cinasa RET, así como, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en el presente documento en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la cinasa RET.

La divulgación proporciona un método de inhibición de la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, comprendiendo el método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad o trastorno asociado a cinasa RET, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en el presente documento. La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a una cantidad de este tipo variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del paciente que necesite tratamiento, pero, no obstante, se puede determinar de forma rutinaria por un experto en la materia.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por diversas vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma farmacéutica formulada para la administración una vez al día o dos veces al día (2VD). La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal, o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en embolada, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración tópica. Al fabricar las composiciones proporcionadas en el presente documento, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como en un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En una realización, la composición se formula para la administración oral. En una realización, la composición se formula en forma de un comprimido o cápsula.

Las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden formularse en una forma farmacéutica unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más por lo general de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del principio activo. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros pacientes, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo (es decir, un compuesto de Fórmula I como se proporciona en el presente documento) calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo.

- En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.
- En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg, o de aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo.
- El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por lo general por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se ha de tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg o de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg. Por ejemplo, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 65 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 85 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 95 mg/kg o aproximadamente 100 mg/kg. En algunas realizaciones, dicha administración puede ser una vez al día o dos veces al día (2VD).
- En el presente documento también se proporcionan kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a RET, tal como cáncer o síndrome del intestino irritable (SII), que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será evidente fácilmente para los expertos en la materia. Las instrucciones, ya sea como prospectos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se han de administrar, las directrices de administración y/o las directrices para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.
- Un experto en la materia reconocerá que, los ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* que usan modelos animales y/o celulares adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.
- Un experto en la materia reconocerá además que los ensayos clínicos en seres humanos, incluidos los primeros ensayos de eficacia e intervalo de dosis en seres humanos, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno determinado, se pueden completar de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínica y médica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos biológicos

Ejemplo A

Ensayo enzimático de RET

Los compuestos de Fórmula I se seleccionaron según su capacidad para inhibir una cinasa RET mutante V804M y de tipo silvestre usando tecnología de ensayo HTRF® KinEASE™-TK de CisBio. Brevemente, el dominio citoplasmático de RET humana recombinante marcada con GST en N-terminal (aa 658-final) de Eurofins (RET 0,25 nM; N.º de catálogo 14-570M) o dominio citoplasmático de RET mutante humana V804M marcada con GST N-terminal (extremo de aa 658) de Millipore (enzima 0,25 nM; N.º de catálogo 14-760) se incubó con biotina de sustrato TK 250 nM (CisBio, parte del N.º de catálogo 62TK0PEC) y ATP 1 mM junto con el compuesto de ensayo en un tampón que consiste en HEPES 25 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0,01 % y DMSO al 2 % en un volumen de 8 µl. Los compuestos se prepararon normalmente en una dilución en serie con factor de dilución tres en DMSO y se añadieron al ensayo para proporcionar la concentración final adecuada. Después de una incubación de 30 minutos a 22 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 8 µl de solución de inactivación que contenía Sa-XL665 31,25 nM y 1X de TK-ab-criptato en tampón de detección HTRF (todos de CisBio, parte del N.º de Cat. 62TK0PEC). Después de una incubación de 1 hora a 22 °C, la extensión de la reacción se determinó usando un lector de placas en multimodo de PerkinElmer EnVision mediante detección dual de la longitud de onda HTRF y el porcentaje de control (POC) se calculó usando un factor de emisión radiométrica. Se determinó un POC de 100 sin usar compuestos de ensayo y se determinó un POC de 0 usando reacciones de control preinterrumpidas. Los valores del POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros, y la CI₅₀ se define como la concentración de inhibidor a la que el POC es igual a 50 para la curva ajustada. Los valores de la CI₅₀ para los compuestos analizados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo B

Ensayo celular de RET

La potencia celular de un compuesto inhibidor de la cinasa RET se determinó en células HEK-293 que expresaban una proteína de fusión Kif5b-RET. Brevemente, las células HEK-293 que expresaban una proteína de fusión Kif5b-RET se pusieron en placas a razón de 50.000 células/pocillo en placas recubiertas con poli-D-lisina de 96 pocillos el día anterior al ensayo. Las células se incubaron durante 1 hora con el compuesto de ensayo en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) a una concentración final de DMSO del 0,5 %. Los compuestos se prepararon normalmente en una dilución en serie con factor de dilución tres en DMSO y se añadieron al ensayo para proporcionar la concentración final adecuada. Después de 1 hora, se retiró el medio, las células se fijaron con formaldehído al 3,8 % durante 20 min, se lavaron con PBS y se permeabilizaron durante 10 min con metanol al 100 %. Después, las placas se lavaron con PBS-Tween20 al 0,05 % y se bloquearon con solución de bloqueo LI-COR (N.º de catálogo de LI-COR 927-40000) durante 1 hora. Las placas se lavaron con PBS-Tween20 al 0,05 %, después se incubaron con anticuerpo anti-fosfo-RET (Tyr1062) (catálogo de Santa Cruz n.º sc-20252-R) y anticuerpo anti-GAPDH anticuerpo (Millipore, N.º de catálogo MAB374) durante 2 horas. Las placas se lavaron con PBS-Tween20 al 0,05 % y se incubaron con anticuerpos secundarios anti-conejo 680 (N.º de catálogo de Molecular Probes A21109) y anti-ratón 800 (N.º de catálogo de LI-COR 926-32210) durante 1 hora. Todos los anticuerpos se diluyeron en una solución de bloqueo LI-COR que contenía Tween al 0,05 %. Las placas se lavaron con PBS-Tween20 al 0,05 %, se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placas fluorescente LI-COR Aeries. La señal fosfo-RET se normalizó con respecto a la señal de GAPDH. Se determinó un POC (porcentaje de control) de 100 sin usar compuestos de ensayo y se determinó un POC de 0 usando 1 µM de un inhibidor de control. Los valores de POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros. El valor de la CI₅₀ es el punto donde la curva atraviesa el POC 50. Los valores de la CI₅₀ para los compuestos analizados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. CI₅₀ de los compuestos sometidos a ensayo en el ensayo de los Ejemplos A y B

Ej. n.º	CI ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	CI ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	CI ₅₀ de células KIF5B-RET pTYR1062 (nM)
1	368,8	N/A	N/A
2	36,4	N/A	62,7
3	52,2	N/A	153,1
4	64,5	39,4	209,9
5	23,7	56,4	35,4
6	42,7	100,6	72,6
7	141,3	1095,6	N/A
8	144,2	1006,7	N/A
9	10,1	N/A	27,8
10	35,0	N/A	70,7
11	18,6	79,9	20,7
12	5,2	17,1	7,0
13	14,1	N/A	30,0
14	11,2	37,6	8,9
15	24,9	88,3	24,3

(continuación)

Ej. n.º	CI ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	CI ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	CI ₅₀ de células KIF5B-RET pTYR1062 (nM)
16	70,0	309,5	84,2
17	30,4	91,7	25,8
18	10,7	56,7	7,3
19	12,3	117,0	28,5
20	30,2	159,7	27,6
21	54,6	308,8	74,2
22	73,1	343,8	84,1
23	5,5	16,6	5,3
24	20,9	67,6	11,0
25	16,4	83,8	12,9
26	168,0	924,0	N/A
27	7,1	14,0	7,0
28	13,2	18,5	6,5
29	16,6	41,3	10,7
30	16,8	164,0	32,0
31	162,0	927,5	N/A
32	21,6	75,6	7,0
33	77,2	352,1	52,2
34	138,6	624,2	N/A
35	25,7	112,8	16,7
36	39,3	179,3	31,0
37	52,4	435,5	88,2
38	9,0	29,6	7,7
39	17,0	91,0	14,4
40	4,5	31,8	2,7
41	142,1	875,2	N/A
42	8,3	16,6	5,2
43	39,3	208,7	102,1
44	4195,9	10000,0	N/A
45	53,0	414,6	57,5
46	31,1	335,2	15,4
47	13,8	58,4	17,6
48	19,0	47,5	21,5
49	25,5	83,3	9,1
50	7,0	22,4	5,0
51	26,6	68,6	6,4
52	8,9	29,6	3,8
53	6,8	28,1	4,0
54	18,9	64,3	6,2
55	31,5	112,8	16,6
56	26,0	61,9	7,1
57	40,8	105,1	21,9
58	32,4	47,2	75,4
59	16,8	29,0	24,4
60	9,9	76,1	21,1

(continuación)

Ej. n.º	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de células KIF5B-RET pTYR1062 (nM)
62	13,1	60,7	24,0
63	2,8	18,0	12,2
64	4,2	20,8	6,9
65	13,9	66,2	21,4
67	13,1	190,7	67,9
68	6,6	26,3	69,6
69	19,4	369,8	146,0
70	292,2	1914,2	N/A
71	154,2	1324,1	N/A
72	24,8	179,5	778,5
73	127,1	504,4	N/A
74	31,3	83,7	188,6
75	11,4	192,3	53,2
76	59,7	500,0	350,7
77	9,3	46,6	6,2
78	10,5	28,1	4,2
79	5,7	45,1	22,7
80	23,0	86,5	29,7
81	223,6	2344,3	N/A
82	29,6	215,8	37,2
83	34,9	280,0	106,9
84	386,4	2757,1	N/A
85	284,6	2617,1	N/A
86	43,9	342,7	181,5
87	123,4	998,6	N/A
88	20,0	104,4	14,1
89	11,1	55,5	20,7
90	42,5	193,2	79,8
91	49,7	479,2	20,3
92	17,8	78,1	12,4
93	28,4	61,3	5,6
94	6,5	13,7	2,7
95	25,9	152,0	33,9
96	27,5	229,9	25,8
97	150,8	1382,2	N/A
98	4,4	5,8	2,1
99	4,8	9,0	2,9
100	7,1	11,7	2,3
101	3,9	8,7	2,3
102	7,2	20,1	4,8
103	112,9	2526,4	N/A
104	84,3	711,7	164,1
105	735,4	10000,0	N/A
106	112,0	957,6	N/A
107	130,2	420,0	N/A
108	247,9	849,5	N/A

(continuación)

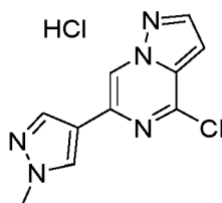
Ej. n.º	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de células KIF5B-RET pTYR1062 (nM)
109	11,0	51,4	7,8
110	85,7	1581,2	302,1
111	33,3	209,7	131,7
112	30,7	229,3	61,7
113	224,9	1328,0	N/A
114	68,5	1267,9	198,5
115	55,1	856,0	79,3
116	223,0	3846,9	1068,7
117	121,2	699,5	N/A
118	19,8	34,8	6,4
119	47,7	364,3	83,1
120	57,4	320,9	82,6
121	31,7	273,4	63,8

Ejemplos de síntesis

Síntesis de intermedios de síntesis

5

Intermedio P1



Clorhidrato de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

- 10 Etapa 1: Preparación de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo. En 250 ml de acetonitrilo se disolvió 2-cloro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona (18,3 g, 115 mmol) y 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (24,5 g, 115 mmol) antes de añadir K₂CO₃ finamente molido (31,9 g, 231 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con acetonitrilo (100 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta obtener un aceite espeso. El aceite se disolvió en EtOAc (80 ml) y se añadió lentamente heptano (200 ml) con agitación. Los sólidos resultantes se agitaron durante 2 h, después se filtraron y se lavaron con heptano. Los sólidos se secaron en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (26,4 g, rendimiento del 67 %).

- 20 Etapa 2: Preparación de 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo y ácido 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico. En 320 ml de ácido acético se combinaron 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (8,0 g, 23,9 mmol) y NH₄OAc (55,3 g, 718 mmol) en un recipiente a presión de vidrio de 500 ml. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche, seguido de calentamiento a 160 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en un matraz de 2 l. Se añadió lentamente agua (960 ml) y la mezcla se agitó con refrigeración durante 2 horas. La suspensión de color rosa fina resultante después de agitar durante la noche se recogió por filtración al vacío. Los sólidos se recogieron y se secaron en un horno de vacío para proporcionar una mezcla 1:2 de los compuestos del título, 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (5,45 g, rendimiento 26 %) y ácido 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico (5,45 g, rendimiento del 58 %).

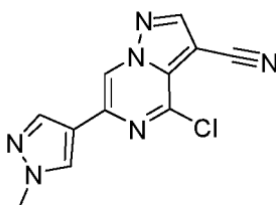
- 30 Etapa 3: Preparación de ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico. Se cargó 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo en bruto (10,00 g, 34,81 mmol) en un matraz de 500 ml equipado con agitación mecánica, un termopar y un condensador de reflujo equipado con un globo de nitrógeno. Se añadió HCl 6 N (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 32 h. La mezcla

de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche y se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se filtró. Los sólidos resultantes se lavaron con agua y se secaron en el horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (8,8 g, rendimiento del 98 %).

- 5 Etapa 4: Preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona. Se añadió ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico (10,0 g, 38,6 mmol) a un matraz de 500 ml equipado con agitación mecánica, un termopar, un condensador de reflujo y una presión estática de nitrógeno. Se añadieron $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3,5 g, 19,3 mmol), 1,10-fenantrolina (3,5 g, 19,3 mmol) y N-metilpirrolidona (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 165 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 3 M (200 ml) para proporcionar una suspensión, que se agitó durante la noche. El producto se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y se secó en el horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (8,0 g, rendimiento del 96 %).

- 15 Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina. En un matraz de 3 bocas de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, sonda de temperatura interna y condensador de reflujo se le añadió 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (5,0 g, 23,2 mmol), seguido de tricloruro de fosforilo (34,6 ml, 371 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C con nitrógeno durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C, después se cargó con 40 ml de acetonitrilo y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con 20 ml de acetonitrilo y se secaron en horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (2,65 g). Los filtrados se diluyeron con 80 ml de metil *terc*-butil éter y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron para proporcionar cantidades adicionales del compuesto del título (2,97 g). El rendimiento total del clorhidrato de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina fue de 4,55 g (16,8 mmol, rendimiento del 72,5 %).

Intermedio P2

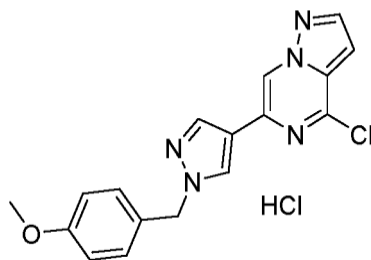


25

4-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 30 Etapa 1: Preparación de 4-cloro-3-yodo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina. En una atmósfera de $\text{N}_2(\text{g})$, una mezcla de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (80,2 g, 343 mmol) y NIS (92,7 g, 412 mmol) en DMF (2000 ml) se agitó mecánicamente durante 30 min a temperatura ambiente. Se introdujo NIS adicional (92,7 g, 412 mmol) en forma de solución en DMF (350 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, después durante 90 min a 50 °C, antes de enfriar a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con EtOAc (400 ml) y se secó en horno de vacío durante la noche a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (87 g, rendimiento del 71 %). EM (apci) m/z = 359,96 ($M+1$), 361,96 ($M+2$).

- 40 Etapa 2: Preparación de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. En una atmósfera de $\text{N}_2(\text{g})$, una suspensión fría (de -20 a -25 °C) de 4-cloro-3-yodo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (43,0 g, 120 mmol) en THF (430 ml) se trató lentamente con $i\text{-PrMgCl}$ 1,65 M en THF (76,1 ml, 125,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna igual a -19 °C o menos durante la adición. Después de agitar durante 20 min a -25 °C, se introdujo $i\text{-PrMgCl}$ adicional (2 ml, 3,3 mmol; 1,65 M) y la reacción se agitó durante 2 min a -25 °C. Inmediatamente después, se introdujo una solución de 1-cianato-4-metoxibenceno (21,65 g, 138,3 mmol) en THF (60 ml) a una velocidad que permitió mantener la temperatura interna a -19 °C o menos durante la adición. La reacción se dejó calentar a 20 °C durante 16 h, y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se aclaró con EtOAc (70 ml) y se secó en horno de vacío durante 2 h a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (22,2 g, rendimiento del 72 %). EM (apci) m/z = 258,8 ($M+H$). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,41 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Intermedio P3

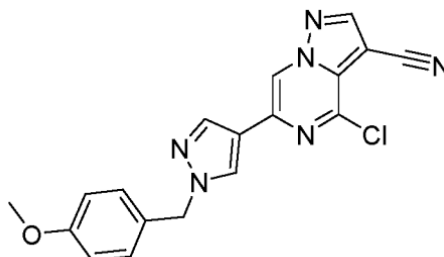
Clorhidrato de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

- 5 Etapa 1: Preparación de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol. Se disolvió 4-yodo-1H-pirazol (5,0 g, 25,8 mmol) en DMF (50 ml) y se añadió K_2CO_3 (4,27 g, 30,9 mmol) seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (3,86 ml, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con Et_2O , se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8,3 g, rendimiento del 103 %)
- 10 Etapa 2: Preparación de 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etanona. Se disolvió 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol (8,1 g, 26 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,9 M, 8,9 ml, 26 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadió lentamente mediante jeringa 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (3,5 g, 26 mmol) disuelta en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y HCl 1 N, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (7,1 g, rendimiento del 104 %) en forma de un aceite de color ámbar que se solidificó lentamente.
- 15 Etapa 3: Preparación de 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo. Se disolvió 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etanona en bruto (7,1 g, 21 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Se añadió 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (4,6 g, 21 mmol), seguido de K_2CO_3 (5,9 g, 43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (8,7 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco
- 20 Etapa 4: Preparación de 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo. Se disolvió 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (8,2 g, 18,6 mmol) en HOAc (100 ml) y se añadió NH_4OAc (43,1 g, 559 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (5,65 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco
- 25 Etapa 5: Preparación de ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico. Se suspendió 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (5,4 g, 14 mmol) en THF (60 ml) y se añadió hidróxido de litio 1 M (30 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con adición lenta de HCl 1 M (35 ml) con agitación enérgica. Se añadió agua (10 ml) para facilitar la agitación. La mezcla se agitó vigorosamente a 50 °C durante 15 min, después se enfrió y se filtró. Los sólidos aislados se lavaron con agua y se secaron en horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (4,6 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco
- 30 Etapa 6: Preparación de 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol. Se cargó ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico (4,6 g, 13 mmol) en un matraz de 25 ml y se añadieron 1,10-fenantrolina (1,00 g, 5,5 mmol) y diacetoxi-cobre (1,0 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con N-metilpirrolidona (12 ml) y después se calentó a 165 °C con nitrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, se transfirió a un matraz con HCl 1 N (20 ml) y se agitó a 50 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos aislados se lavaron con agua y se secaron en horno de vacío para proporcionar 4,7 g de un sólido de color pardo oscuro. El sólido seco se suspendió en HCl 1 N (60 ml) y se añadió N-metilpirrolidona (10 ml) para facilitar la humectación. La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos aislados se lavaron con agua hasta que el filtrado resultante fue incoloro. Los sólidos aislados se secaron en horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 35 Etapa 7: Preparación de clorhidrato de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina. Se suspendió 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (3,7 g, 11,5 mmol) en tricloruro de fosforilo (10,6 ml, 115 mmol) y se calentó a 80 °C con nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en metil *tert*-butil éter (80 ml) con agitación enérgica. La mezcla se agitó durante 10 min y después
- 40
- 45
- 50

se filtró. Los sólidos aislados se lavaron con metil *tert*-butil éter y se secaron en horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (2,7 g), en forma de un sólido de color castaño. Después de reposar durante 2 d, el filtrado contenía sólidos. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título adicional (Rendimiento total: 3,9 g, rendimiento del 90 %).

5

Intermedio P4



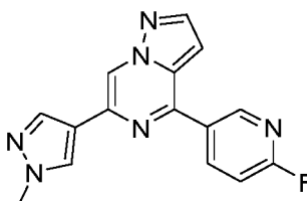
4-Cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 10 Etapa 1: Preparación de 4-cloro-3-yodo-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina. En una atmósfera de $N_{2(g)}$, una mezcla de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (10,0 g, 29,4 mmol) y NIS (7,95 g, 35,3 mmol) en DMF (200 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se introdujo NIS adicional (7,95 g, 35,3 mmol) en forma de solución en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después durante 16 h a 50 °C antes de filtrar la suspensión resultante. La torta de filtración se aclaró con EtOAc (50 ml) y se secó en horno de vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (11,0 g, 80 %). EM (apci) $m/z = 465,5$ (M+H).

- 20 Etapa 2: Preparación de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. En una atmósfera de $N_{2(g)}$, una solución fría (de -19 a -25 °C) de 4-cloro-3-yodo-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (2,0 g, 4,29 mmol) en THF (28 ml), se trató lentamente con *i*-PrMgCl 1,68 M en THF (2,8 ml, 4,7 mmol), manteniendo la temperatura interna igual a -19 °C o menos durante la adición. La reacción se agitó durante 20 min a -25 °C y después se introdujo 1-cianato-4-metoxibenceno (0,77 g, 5,15 mmol) en forma de una solución en THF (2 ml), manteniendo de nuevo la temperatura interna igual a -19 °C o menos durante la adición. La mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C durante 12 h y después la suspensión resultante se filtró al vacío. Los sólidos aislados se purificaron mediante cromatografía de sílice (eluyente de gradiente escalonado de heptano-EtOAc 7:3, después 1:1, después 3:7) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, rendimiento del 52 %). EM (apci) $m/z = 364,8$ (M+H).

25

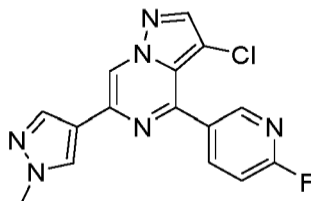
Intermedio P5



- 30 4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

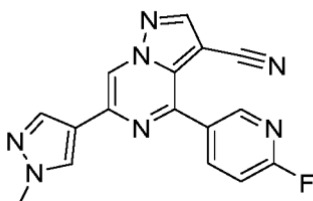
- Una mezcla de clorhidrato de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Intermedio P1**; 3,5 g, 13,0 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (2,28 g, 16,2 mmol), X-phos (1,24 g, 2,59 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,593 g, 0,648 mmol) en THF (40 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 30 segundos antes de añadir $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (19,4 ml, 38,9 mmol). La mezcla se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min adicionales, después se cerró herméticamente y se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml) y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (50 ml). Esto dio como resultado una emulsión que se resolvió con la adición de *i*PrOH al 10 % en $CHCl_3$ (100 ml). La mezcla bifásica resultante se separó y se retuvieron los extractos orgánicos, mientras que los extractos acuosos que contenían sólido se lavaron con una mezcla de DCM (3 x 250 ml) e *i*PrOH al 10 % en $CHCl_3$ (3x 100 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, después se secaron sobre $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se solubilizó en DCM y MeOH y se purificó mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc al 60-75 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (0,800 g, rendimiento del 21 %). EM (apci) $m/z = 295,1$ (M+H). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,95 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,50-8,54 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

45

Intermedio P6

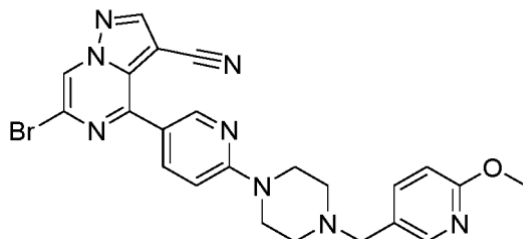
3-Cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

- 5 Una suspensión espesa de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Intermedio P5**; 0,523 g, 1,78 mmol) y NCS (0,237 g, 1,78 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante la noche a 50 °C, después durante otro día a 60 °C. Se introdujo NCS adicional (0,237 g, 1,78 mmol) y se dejó agitar la reacción durante 5 d a 60 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró al vacío. La torta de filtración se secó al aire durante la noche, después se lavó con Et₂O. Los sólidos se secaron en un horno de vacío durante 2 d a 45 °C, proporcionando una mezcla del compuesto del título y 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Intermedio P5**) (0,554 g, relación ~1:1 mediante HPLC). Esta mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio P7

- 15 4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

En un recipiente a presión, se suspendieron 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P2**; 0,503 g, 1,94 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,520 g, 2,33 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,0674 g, 0,0583 mmol) en Na₂CO_{3(ac)} 2 M (5,83 ml, 11,7 mmol) y 1,4-dioxano (9,72 ml). La mezcla se roció con N_{2(g)} durante 15 min, después se cerró herméticamente y se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió durante 20 minutos antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (0,0674 g, 0,0583 mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,075 g, 0,34 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se roció de nuevo con N_{2(g)} durante 15 min, después se cerró herméticamente y se agitó durante 24 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en agua (100 ml). La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó sucesivamente con agua (2 x 5 ml) y hexanos (2 x 5 ml). Los sólidos se secaron al aire para proporcionar limpiamente el compuesto del título (0,44 g, rendimiento del 71 %). EM (apci) m/z = 320,1 (M+H).

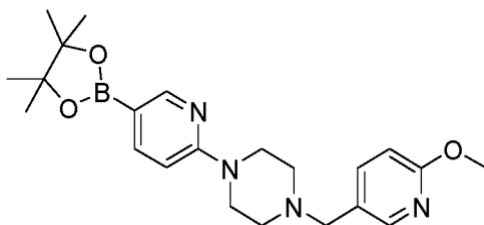
Intermedio P9

- 30 6-Bromo-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4,6-dibromopirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio R9**; 153 mg, 0,507 mmol), 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (**Intermedio R1**; 208 mg, 0,507 mmol), Cs₂CO_{3(s)} (330 mg, 1,01 mmol) y PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (41,4 mg, 0,0507 mmol) en 4:1 dioxano:agua (1,5 ml) se roció con N_{2(g)}, después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después se secaron

sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM/MeOH al 1-9 % con NH_4OH al 1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (204 mg, rendimiento del 80 %). EM (apci) $m/z = 505,1$ (M+H).

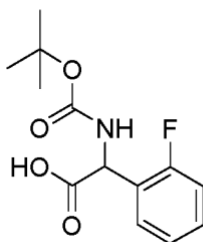
Intermedio R1



1-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina

Una mezcla de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (5 g, 17,3 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (2,85 g, 20,7 mmol) en DCE (85 ml) se trató en porciones con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (7,3 g, 35 mmol). La mezcla se agitó 2,5 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para reducir el volumen a la mitad. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con $\text{NaHCO}_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,86 g, rendimiento del 69 %). EM (apci) $m/z = 411,2$ (M+H).

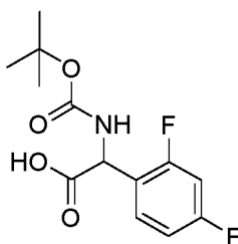
Intermedio R2



Ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluorofenil)acético

Una solución de ácido 2-amino-2-(2-fluorofenil)acético (300 mg, 1,77 mmol) en THF (1,8 ml) se trató secuencialmente con $\text{NaOH}_{(ac)}$ 1 M (2,66 ml, 5,32 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (387 mg, 1,77 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de introducir dicarbonato de di-terc-butilo adicional (387 mg, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM y se lavó secuencialmente con $\text{NaHCO}_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera (2 x 2 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (486 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 268,1$ (M+H).

Intermedio R3

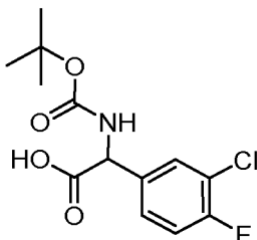


Ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)acético

Una solución de ácido 2-amino-2-(2,4-difluorofenil)acético (300 mg, 1,60 mmol) en THF (1,6 ml) se trató secuencialmente con $\text{NaOH}_{(ac)}$ 2 M (2,41 ml, 4,81 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (385 mg, 1,76 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente, se introdujo dicarbonato de di-terc-butilo adicional

(387 mg, 1,77 mmol) y la reacción se agitó 1,5 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM y se lavó secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado, agua y salmuera (2 x 2 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró dos veces con DCM/Hexanos (1:10) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (383 mg, rendimiento del 83 %). EM (apci) $m/z = 286,1$ (M-H)

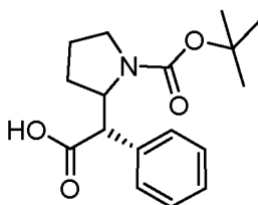
Intermedio R4



Ácido 2-((*tert*-butoxicarboxil)amino)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)acético

Una solución de ácido 2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)acético racémico (1 g, 4,9 mmol) en THF (50 ml) se trató secuencialmente con $\text{NaOH}(\text{ac})$ 2 M (7 ml, 15 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,18 g, 5,40 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 10 ml. La mezcla concentrada se neutralizó con $\text{HCl}(\text{ac})$ 1 M (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (383 mg, rendimiento del 83 %). EM (apci) $m/z = 301,9$ (M+H).

Intermedio R5



Ácido (2S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-fenilacético

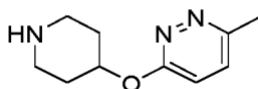
Etapas 1: Preparación de (R)-4-bencil-3-(2-fenilacetil)oxazolidin-2-ona. Una solución de (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (2,80 g, 15,8 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a -78°C , después se trató con $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NLi}$ 1 M en THF (15,8 ml, 15,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min antes de tratarla con (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (2,80 g, 15,8 mmol). Después de dejar que la mezcla resultante se calentase lentamente a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se agitó durante 60 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y después se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con agua (3x) y salmuera (1x), y después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos-EtOAc al 5-60 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3,53 g, rendimiento del 79 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,36-7,12 (m, 10H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,36-4,11 (m, 4H), 3,01-2,88 (m, 2H).

Etapas 2: Preparación de 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-yl)-2-oxo-1-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de (R)-4-bencil-3-(2-fenilacetil)oxazolidin-2-ona (Etapas 1; 1,11 g, 3,76 mmol) en DCM (38 ml) se enfrió a -78°C , y después se trató secuencialmente con DIEA (786 μl , 4,51 mmol) y TiCl_4 (495 μl , 4,51 mmol). Después de agitar a -78°C durante 30 min, se introdujo 2-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,14 g, 5,64 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C , se inactivó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla enfriada se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos-EtOAc al 5-60 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (374,5 mg, rendimiento del 21 %). EM (apci) $m/z = 365,2$ (M+H-Boc).

Etapas 3: Preparación de ácido (2S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-fenilacético. Una solución de $\text{LiOH}(\text{ac})$ 1 M

(806,1 µl, 1,612 mmol) en THE agua 1:1 (4,0 ml) se enfrió a 0 °C. La solución fría resultante se trató con H₂O_{2(ac)} al 32 % en peso (205,9 µl, 2,015 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, se introdujo 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxo-1-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 2; 374,5 mg, 0,8061 mmol). La mezcla resultante se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O_{3(ac)} al 10 %, se diluyó con Et₂O y se lavó con NaOH_(ac) 1 M (2x). Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con Et₂O (2x). Los extractos acuosos se acidificaron a pH 4 usando HCl_(ac) 4 M y se extrajeron con DCM:iPrOH 4:1 (2x). Los extractos combinados de DCM:iPrOH se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (246,2 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 206,2 (M+H-Boc).

Intermedio R6



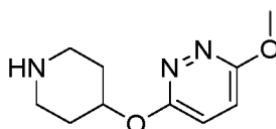
10

3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina

Etapa 1: Preparación de 4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,22 g, 50,75 mmol) en DMF (56,39 ml) se trató con NaH al 60 % en peso (2,165 g, 54,14 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con 3-cloro-6-metilpiridazina (4,350 g, 33,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y después a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO_{3(ac)} saturado (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla enfriada se extrajo con DCM (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (se supone rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 294,20 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina. Una solución de 4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 9,93 g, 33,8 mmol) en DCM (10,9 ml) se trató con TFA (13,0 ml, 169 mmol). Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con TFA adicional (13 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h adicionales a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando MeOH al 1-9 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM (10 ml) y hexanos (20 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,51 g, rendimiento del 84 %). EM (apci) m/z = 194,2 (M+H).

Intermedio R7



3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina

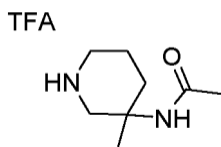
Etapa 1: Preparación de 4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución a temperatura ambiente de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,94 mmol) en DMF (16,6 ml) se trató con NaH al 60 % en peso (0,437 g, 10,9 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con 3-cloro-6-metoxipiridazina (1,44 g, 9,94 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después durante la noche a 90 °C. La reacción estaba incompleta en este punto, por lo tanto, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaH al 60 % en peso adicional (0,437 g, 10,9 mmol) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,94 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C, después se llevó a temperatura ambiente y finalmente se calentó a 90 °C durante 24 h adicionales. Este proceso de enfriamiento de la reacción para introducir reactivo suplementario se repitió una vez más antes de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente con la adición de NaHCO_{3(ac)} saturado (4 ml) y agua (4 ml). La mezcla enfriada se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc al 5-50 % en hexanos como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,57 g, rendimiento del 51 %). EM (apci) m/z = 310,20 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina. Una solución de 4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 0,706 g, 2,28 mmol) en DCM (0,734 ml) se trató con TFA (0,879

ml, 11,4 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando MeOH al 1-9 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (0,390 g, rendimiento del 82 %). EM (apci) m/z = 210,1 (M+H).

5

Intermedio R8

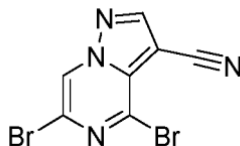


2,2,2-Trifluoroacetato de N-(3-metilpiperidin-3-il)acetamida

- 10 Etapa 1: Preparación de 3-acetamido-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 3-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,1091 g, 0,5091 mmol) y TEA (0,1419 ml, 1,018 mmol) en DCM (5,1 ml) se trató con anhídrido acético (72,05 µl, 0,7636 mmol). Se controló la finalización de la reacción mediante TLC (EtOAc/sílice, usando tinción con ninhidrina). Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice usando DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,104 g, rendimiento del 80 %). EM (apci) m/z = 157,2 (M+H-Boc).
- 15

- Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-metilpiperidin-3-il)acetamida. Una solución de 3-acetamido-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 0,104 g, 0,407 mmol) en CHCl₃ (0,734 ml) se trató con TFA (1,6 ml, 20 mmol). Se controló la finalización de la reacción mediante TLC (EtOAc/sílice, usando tinción con ninhidrina). Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (112 mg, rendimiento cuantitativo). EM = 157,2 (M+H-BOC).
- 20

Intermedio R9

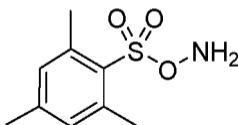


25

4,6-dibromopirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- Etapa 1: Preparación de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3,5-dibromopirazin-1-ilo. En una atmósfera inerte (N_{2(g)}) se añade una solución fría (0 °C) de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (**Intermedio R10**; 9,8 g, 45 mmol) en DCM (300 ml) se trató en porciones con 2,6-dibromopirazina (9,0 g, 38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y se concentró a DCM mínimo para proporcionar el compuesto del título (17 g, rendimiento del 99 %) que se usó en bruto en la siguiente etapa. EM (apci) m/z = 235,9,2 (M+H).
- 30

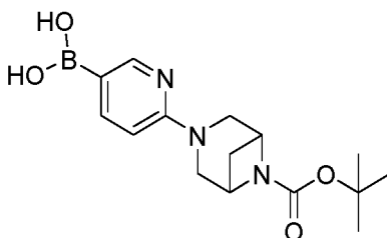
- Etapa 2: Preparación de 4,6-dibromopirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. La suspensión en DCM de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3,5-dibromopirazin-1-ilo (Etapa 1; 17 g, 37,5 mmol) se diluyó con 1,4-dioxano (200 ml) y después se trató con acrilonitrilo (5,65 ml, 86,3 mmol) y DIEA (8,52 ml, 48,8 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 3 h a temperatura ambiente, Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (17,9 g, 78,8 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (500 ml) y agua (400 ml). Los extractos orgánicos se trataron con gel de sílice (40 g). La suspensión resultante se concentró al vacío, después se cargó sobre un tapón de gel de sílice (200 g) y se aclaró con acetato de etilo al 20 %/hexanos. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc/Hexanos al 10-40 % como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).
- 35
- 40

Intermedio R10

O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina

- 5 Etapa 1: Preparación de (mesitilsulfonyl)oxycarbamato de *tert*-butilo. A una solución a 0 °C de cloruro de 2,4,6-trimetilbenceno-1-sulfonyl (10,0 g, 45,72 mmol) e hidroxycarbamato de *tert*-butilo (6,088 g, 45,72 mmol) en MTBE (100 ml) se le añadió TEA (14,46 ml, 48,01 mmol) gota a gota mientras se agitaba. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos adicionales y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (100 ml), se ajustó a pH 4 con HCl_(ac) 1 N. La capa orgánica se secó sobre (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, para
- 10 proporcionar el compuesto del título inicialmente en forma de un aceite de color amarillento, que tras secarse durante la noche a alto vacío se convirtió en un sólido de color blanco (12,89 g, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,66 (s a, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

- Etapa 2: Preparación de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (Intermedio R1, MSH). A TFA (117 ml, 1521 mmol) a 0 °C se le añadió lentamente (mesitilsulfonyl)oxycarbamato de *tert*-butilo (39,0 g, 124 mmol) durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y después se inactivó con la adición secuencial de hielo triturado (5 x 200 ml) y agua (2 x 125 ml). La suspensión espesa resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 min. Sin dejar que la torta de filtración se secase, los sólidos se recogieron mediante una cuidadosa filtración al vacío seguida de un posterior aclarado con agua (4 l) hasta que el filtrado alcanzó un pH de 6 (Precaución: existe riesgo de explosión con el compuesto seco a temperatura ambiente). La torta de filtración húmeda se introdujo en DCM (150 ml) y la solución bifásica resultante se separó. La capa de DCM se secó sobre MgSO₄ durante 30 min y después se filtró y se lavó con DCM (420 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de una solución 0,22 M en DCM.
- 15
- 20

Intermedio R11

- 25 Ácido (6-(6-(*tert*-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-yl)piridin-3-yl)borónico

Método 1:

- 30 Etapa 1: Preparación de 3-(5-bromopiridin-2-yl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una suspensión de éster *tert*-butilico del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (1,046 g, 5,27 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (919 mg, 5,22 mmol) y K₂CO_{3(s)} (3,61 g, 26,1 mmol) en DMSO (5,22 ml) se agitó durante 1 día a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua adicional, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de sílice (Hexanos al 0-50 %/ EtOAc como eluyente gradiente) proporcionó el compuesto del título (1,80 g, rendimiento del 97 %). EM (apci) m/z = 354,0 (M+1), 356,1 (M+2).
- 35

- Etapa 2: Preparación de ácido (6-(6-(*tert*-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-yl)piridin-3-yl)borónico. Una mezcla de 3-(5-bromopiridin-2-yl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,80 g, 5,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,87 g, 15,2 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (414 mg, 0,508 mmol), y KOAc (1,50 g, 15,2 mmol) en dioxano (5,75 ml) se roció con N_{2(g)}, y se agitó durante 3 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos acuosos se lavaron con DCM. Los extractos de DCM se combinaron y se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se sometió a ultrasonidos con hexanos (200 ml) y éter (50 ml) durante 5 min, y la suspensión de color gris resultante se filtró. Los sólidos recogidos se trituraron con MeOH y la suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (840 mg, rendimiento del 52 %). EM (apci) m/z = 320,2
- 40
- 45

(M+H).

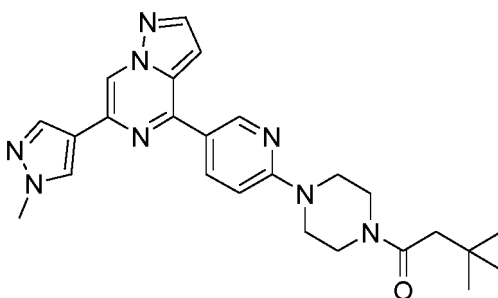
Método 2:

- 5 Una suspensión de éster *terc*-butilico del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (182 mg, 0,918 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (819 mg, 3,67 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (634 mg, 4,59 mmol) en DMSO (918 μ l) se calentó a 90 °C, después se trató con agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 41 %). EM (apci) m/z = 320,1 (M+H).

Preparación de ejemplos de síntesis

Los ejemplos marcados con un asterisco (*) se incluyen con fines de referencia.

Ejemplo 1

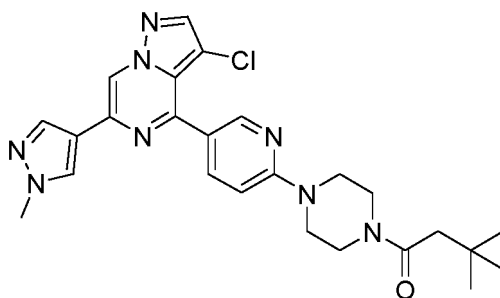


3,3-Dimetil-1-(4-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)fenil)piperazin-1-il)butan-1-ona

- 20 Etapa 1: Preparación de 4-(5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(5-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla (1:1) de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Intermedio P5**; 242 mg, 0,821 mmol), 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Intermedio P6**; 900 mg, 0,821 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1530 mg, 8,213 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó durante 2 d a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado (20 ml) y salmuera (2 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-70 %/agua como eluyente de gradiente) para aislar limpiamente 4-(5-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (102 mg, rendimiento del 25 %), EM (apci) m/z = 495,0 (M+H), 497,1, (M+H+2) con patrón de Cl, así como una mezcla (1:1) de los dos compuestos del título (130 mg, rendimiento del 34 %), EM (apci) m/z = 461,1 (M+H).

- 35 Etapa 2: Preparación de 3,3-Dimetil-1-(4-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)fenil)piperazin-1-il)butan-1-ona. Una mezcla (1:1) de 4-(5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(5-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,282 mmol) en DCM (10 ml) se trató con HCl 5 M en iPrOH (135 μ l, 0,67 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una mezcla (1:1) de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina y diclorhidrato de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina. Una porción de esta mezcla de producto en bruto (40 mg, 0,10 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató secuencialmente con cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (41 mg, 0,30 mmol) y TEA (70 μ l, 0,50 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 0-70 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título por separado, 3,3-dimetil-1-(4-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)fenil)piperazin-1-il)butan-1-ona (6,5 mg, rendimiento del 28 %), EM (apci) m/z = 459,1 (M+H). Además, también se aisló compuesto 1-(4-(4-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)fenil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona (**Ejemplo 2**; 8,9 mg, rendimiento del 36 %) durante la purificación cromatográfica.

Ejemplo 2

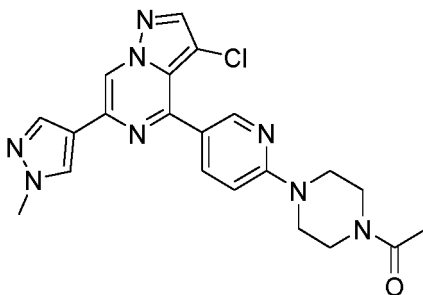


1-(4-(4-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)fenil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona.

- 5 El compuesto del título se aisló durante la preparación del Ejemplo 1. EM (apci) m/z = 493,1 (M+H), 495,1 (M+H+2) con patrón de Cl.

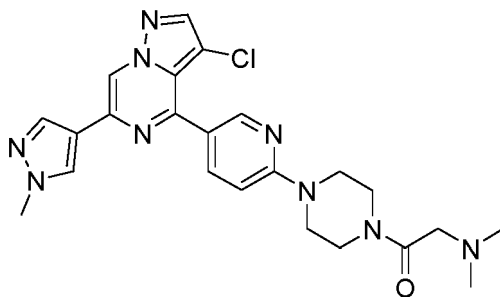
Ejemplos 3

- 10 1-(4-(5-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona



- 15 Una mezcla (1:1) de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina y diclorhidrato de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Ejemplo 1; Etapa 2**; 33 mg, 0,083 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató secuencialmente con cloruro de acetilo (249 μ l, 0,25 mmol) y TEA (58 μ l, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-70 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar por separado el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) m/z = 437,0 (M+H), 439,1 (M+H+2).

Ejemplo 4



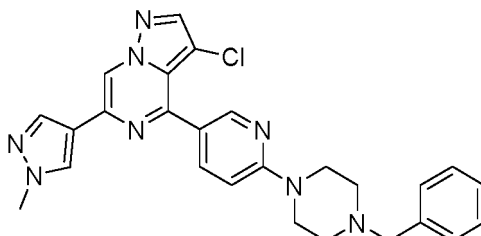
- 25 1-(4-(5-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona

- 30 Etapa 1: Preparación de diclorhidrato de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina. Una solución de 4-(5-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato (Ejemplo 1, Etapa 1; 202 mg, 0,408 mmol) en DCM (10 ml) se trató con HCl 5 M en iPrOH (408 μ l, 2,04 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (177 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 395,0 (M+H), 397,0 (M+H+2) con patrón de Cl.

- 35 Etapa 2: Preparación de 1-(4-(5-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona. Una solución de diclorhidrato de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-

il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (30 mg, 0,070 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató secuencialmente con cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (25 mg, 0,21 mmol) y TEA (48 μ l, 0,35 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-70 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 78 %). EM (apci) m/z = 480,1 (M+H), 481,1 (M+H+2) con patrón de Cl.

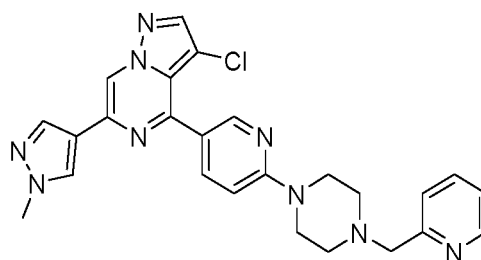
Ejemplo 5*



4-(6-(4-Bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Una solución de diclorhidrato de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina, contaminada con diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Ejemplo 4**, Etapa 1; 20 mg, 0,043 mmol) en DMF (0,2 ml) se trató con (bromometil)benceno (11 mg, 0,064 mmol) y TEA (18 μ l, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente y después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg, rendimiento del 14 %). EM (apci) m/z = 485,1 (M+H), 487,1 (M+H+2) con patrón de Cl.

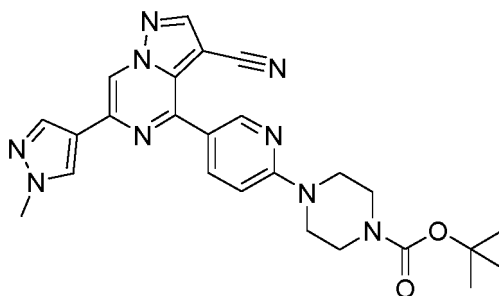
Ejemplo 6



3-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Una solución de diclorhidrato de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina, contaminada con diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Ejemplo 4**, Etapa 1; 18,5 mg, 0,0428 mmol) en DMF (0,2 ml) se trató con picolinaldehído (6,87 mg, 0,0641 mmol), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (22,5 mg, 0,0855 mmol) y TEA (17,9 μ l, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente y después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (14,8 mg, rendimiento del 71 %). EM (apci) m/z = 486,1 (M+H), 487,1 (M+H+2) con patrón de Cl.

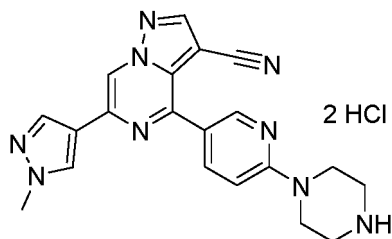
Ejemplo 7*



4-(5-(3-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un recipiente a presión, una mezcla de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P2**; 2,85 g, 11,0 mmol) y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,43 g, 16,5 mmol) en 1,4-dioxano (44,1 ml) y $K_2CO_{3(ac)}$ 2 N se roció con $N_{2(g)}$ (33,1 ml, 66,1 mmol) durante 5 min. La mezcla se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,0674 g, 0,0583 mmol), después se cerró herméticamente y se agitó 30 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión bifásica resultante se filtró al vacío y la torta del filtro se aclaró secuencialmente con $K_2CO_{3(ac)}$ 2 N (aprox. 20 ml) y agua (3 x 20 ml). Los sólidos se secaron al aire durante 4 h, después se secaron a alto vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (5,94 g, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 486,2 (M+H).

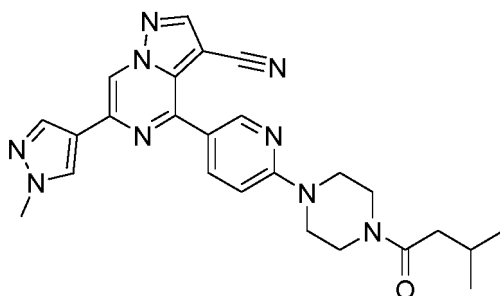
Ejemplo 8*



Diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 7**; 433 mg, 0,892 mmol) y TFA (687 μ l, 8,92 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante 90 min a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando $CHCl_3$ al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0,1 % como eluyente de gradiente para proporcionar el compuesto del título (384 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 386,2 (M+H-Boc).

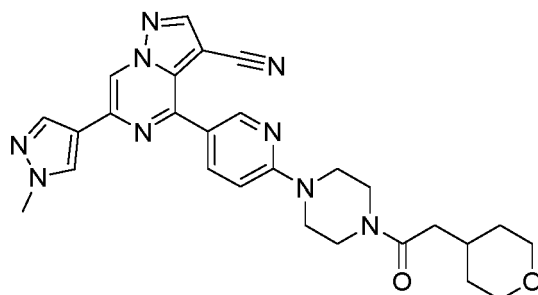
Ejemplo 9



6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 15 mg, 0,039 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con cloruro de 3-metilbutanoilo (7,0 mg, 0,058 mmol) y TEA (54 μ l, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-70 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, rendimiento del 66 %). EM (apci) m/z = 470,1 (M+H).

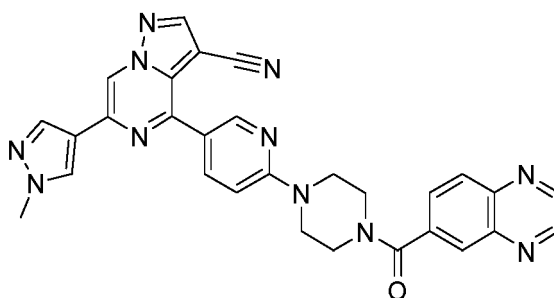
Ejemplo 10*



6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 10 mg, 0,026 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con cloruro de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetilo (6,3 mg, 0,039 mmol) y TEA (36 µl, 0,26 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-70 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg, rendimiento del 20 %). EM (apci) m/z = 512,2 (M+H).

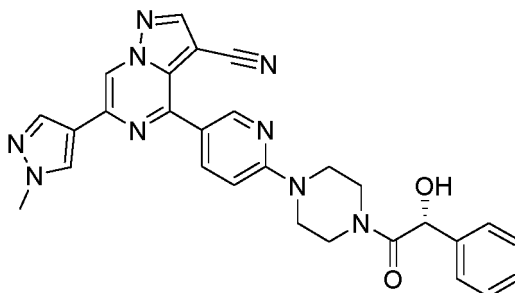
Ejemplo 11



6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(quinoxalina-6-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 30 mg, 0,078 mmol), cloruro de 6-quinoxalincarbonilo (30 mg, 0,16 mmol) y DIEA (68 µl, 0,39 mmol) en DMF (156 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos acuosos se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se trató con NaHCO_{3(ac)} saturado y se extrajo en EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,0 mg, rendimiento del 2,4 %). EM (apci) m/z = 542,2 (M+H).

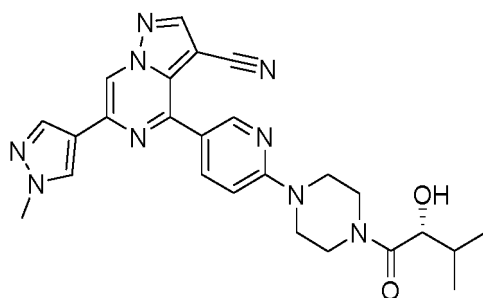
Ejemplo 12



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 10 mg, 0,026 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (5,0 mg, 0,033 mmol), TEA (30 µl, 0,22 mmol) y HATU (8,3 mg, 0,022 mmol). La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente antes de concentrarla al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-75 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg, rendimiento del 26 %). EM (apci) m/z = 520,1 (M+H).

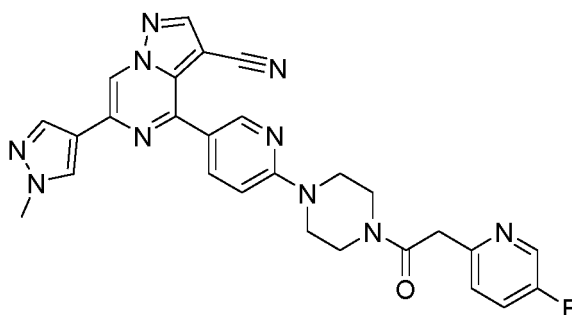
Ejemplo 13*



(R)-4-(6-(4-(2-Hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (2,2 mg, rendimiento del 21 %) se preparó y se purificó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 12**, reemplazando el ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético por el ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico, y reemplazando el DCM por DMF. EM (apci) m/z = 520,1 (M+H).

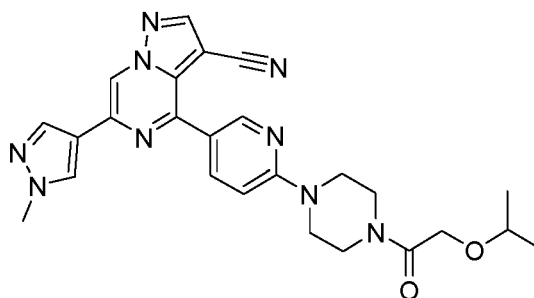
Ejemplo 14*



4-(6-(4-(2-(5-Fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 30 mg, 0,078 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con DIEA (27 μ l, 0,16 mmol), ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (14 mg, 0,093 mmol) y HATU (30 mg, 0,078 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrarla al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se trató con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y posteriormente se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía de sílice (usando MeOH al 0-20 % en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,6 mg, rendimiento del 6,2 %). EM (apci) m/z = 522,8 (M+H).

Ejemplo 15*



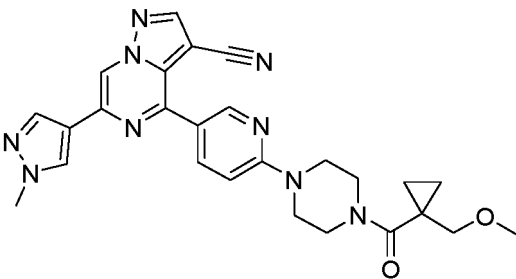
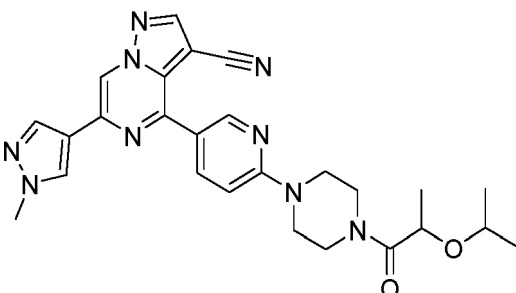
4-(6-(4-(2-Isopropoxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 20 mg, 0,0436 mmol) en DMA anhidro (0,4 ml) se trató secuencialmente con DIEA (22,7 μ l,

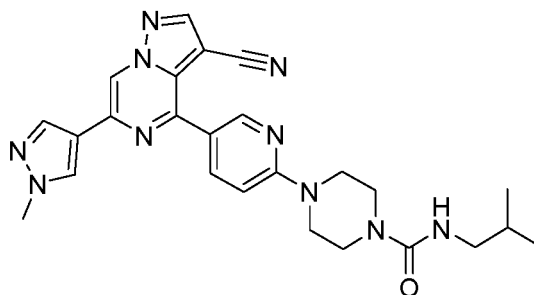
0,131 mmol), HATU (24,9 mg, 0,0655 mmol) y ácido 2-isopropoxiacético (7,73 mg, 0,0655 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron DIEA (15 µl, 0,087 mmol) y HATU (15 mg, 0,040 mmol) dos veces durante un período de 24 h mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua en CHCl₃. La mezcla enfriada se agitó 30 min a temperatura ambiente, después se extrajo con CHCl₃ (3x) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 15-80 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (3,6 mg, rendimiento del 17 %). EM (apci) m/z = 486,2 (M+H).

Los compuestos de la Tabla A se prepararon usando un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 15, reemplazando el ácido 2-isopropoxiacético por el ácido carboxílico adecuado. Se controló la finalización de las reacciones mediante CLEM y la duración de las reacciones, junto con el momento (y las cantidades) de la introducción de DIEA y HATU adicionales, y se ajustaron en consecuencia. En todos los casos, las reacciones se interrumpieron con agua y CHCl₃ o DCM, y los compuestos del título se aislaron limpiamente mediante cromatografía de fase inversa C18 usando un gradiente adecuado.

Tabla A

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
16*		4-(6-(4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	498,2 (M+H)
17*		4-(6-(4-(2-isopropoxipropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)

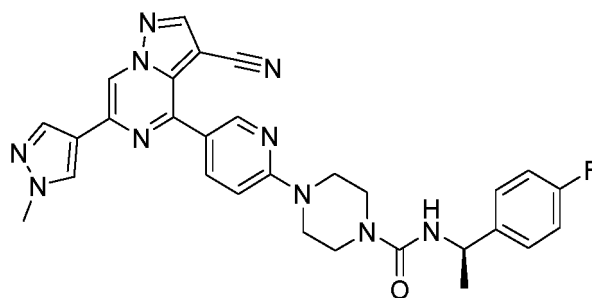
Ejemplo 18*



4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutylpiperazina-1-carboxamida

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 0,101 g, 0,220 mmol) en DMA anhidro (3 ml) se trató con TEA (0,154 ml, 1,10 mmol) y 1-isocianato-2-metilpropano (0,0262 g, 0,264 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de añadir una gota adicional de 1-isocianato-2-metilpropano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente antes de purificar directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 20-80 %/agua con ácido fórmico al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) m/z = 485,2 (M+H).

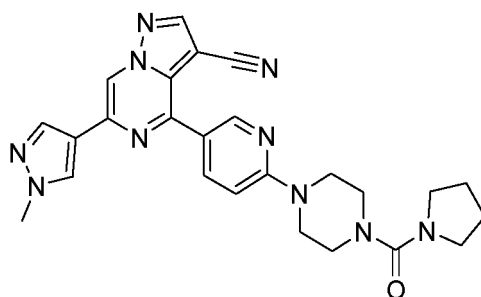
Ejemplo 19*



(R)-4-(5-(3-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazina-1-carboxamida

El compuesto del título (24,2 mg, rendimiento del 59 %) se preparó y se purificó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 18**, reemplazando el 1-isocianato-2-metilpropano por (R)-1-fluoro-4-(1-isocianatoetil)benceno. A medida que se controló la finalización de la reacción mediante CLEM, se omitió la adición de isocianato suplementario, y la reacción se completó en 6 horas. EM (apci) $m/z = 550,2$ (M+H).

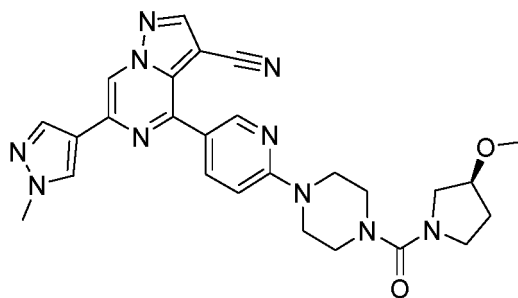
Ejemplo 20



6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(pirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 20 mg, 0,044 mmol) y DIEA (38 μ l, 0,22 mmol) en DCM (218 μ l) se trató con cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (6,4 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se trató con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y posteriormente se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía de sílice (usando MeOH al 0-20 % en EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,6 mg, rendimiento del 12 %). EM (apci) $m/z = 483,2$ (M+H).

Ejemplo 21



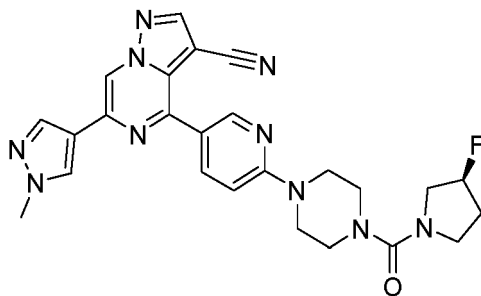
(S)-4-(6-(4-(3-Metoxipirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5)-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo. Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 100 mg, 0,218 mmol) en DMA (2,18 ml) se trató secuencialmente

con DIEA (114 μ l, 0,655 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (48,4 mg, 0,240 mmol). La mezcla de reacción se agitó 6 h a temperatura ambiente antes de introducir clorhidrato de carbono de 4-nitrofenilo adicional (22 mg, 0,109 mmol). La mezcla resultante se agitó 2 h a temperatura ambiente. El análisis por CLEM de la mezcla indicó una conversión limpia en el compuesto del título (120 mg, se supone rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 551,2 (M+H). La mezcla se dividió en 5 partes iguales para su uso inmediato en reacciones posteriores.

Etapa 2: Preparación de (S)-4-(6-(4-(3-Metoxipirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-3-metoxipirrolidina (5,5 mg, 0,054 mmol) y DIEA (19 μ l, 0,11 mmol) en DMA (0,1 ml) se trató con una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (**Ejemplo 21, Etapa 1**); 20 mg, 0,036 mmol) en DIEA (23 μ l, 0,13 mmol) y DMA (0,44 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se trató con $\text{NaHCO}_{3(ac)}$ saturado y se extrajo en EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando (MeOH al 20 %/ NH_4OH al 2 %/DCM al 78 %) al 0-100 % en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5,6 mg, rendimiento del 29 %). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H).

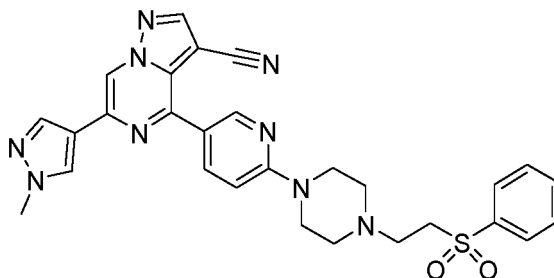
Ejemplo 22



(S)-4-(6-(4-(3-Fluoropirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 21**, reemplazando la (S)-3-metoxipirrolidina por la (S)-3-fluoropirrolidina. Se controló la finalización de la reacción mediante CLEM. Se introdujo (S)-3-fluoropirrolidina adicional (4,9 mg, 0,054 mmol) y se ajustó la duración de la reacción para garantizar la finalización de la reacción. Adicionalmente, el eluyente de gradiente en la cromatografía de sílice final se alteró (MeOH al 0-20 % en DCM) para permitir el aislamiento limpio del compuesto del título (1 mg, rendimiento del 6 %) EM (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Ejemplo 23*



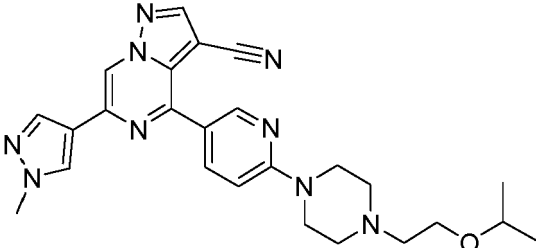
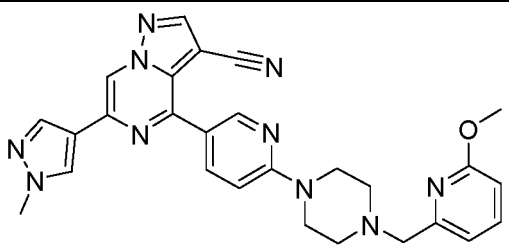
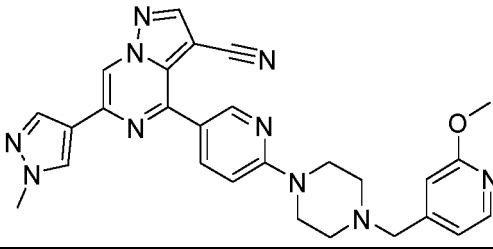
6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-(fenilsulfonil)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 21 mg, 0,046 mmol) en DMA anhidro (0,5 ml) se trató con TEA (46,4 μ l, 0,458 mmol) y ((2-cloroetil)sulfonil)benzeno (28,1 mg, 0,137 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 75 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 20-80 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (3,7 mg, rendimiento del 15 %). EM (apci) m/z = 554,2 (M+H).

Los compuestos de la Tabla B se prepararon siguiendo un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 23**, reemplazando el ((2-cloroetil)sulfonyl)benceno por el haluro de alquilo adecuado. Las reacciones se realizaron a 70 °C y se controló su finalización mediante CLEM, ajustando en consecuencia la duración de las reacciones. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la cromatografía de fase inversa C18 usando un gradiente adecuado.

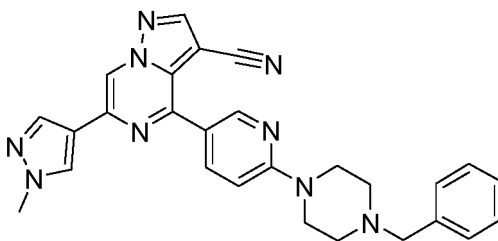
5

Tabla B

Ej n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
24*		4-(6-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	472,2 (M+H)
25		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-2-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	507,2 (M+H)
26		4-(6-(4-((2-metoxipiridin-4-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	507,2 (M+H)

Ejemplo 27*

10

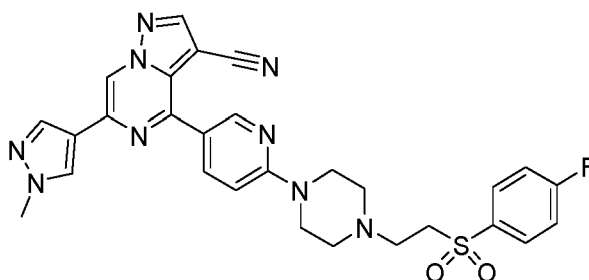


4-(6-(4-Bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

15 Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 20 mg, 0,044 mmol) en DMF anhidra (0,1 ml) se trató con TEA (18,2 µl, 0,131 mmol) y (bromometil)benceno (6,74 µl, 0,0567 mmol). La mezcla se agitó 1 h a TA, después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-80 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 48 %). EM (apci) m/z = 476,2 (M+H).

20

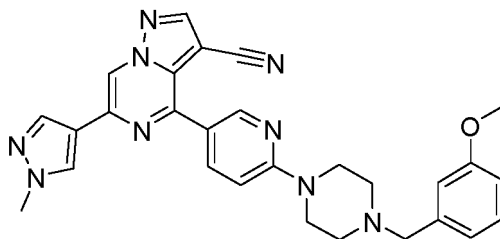
Ejemplo 28*



4-(6-(4-(2-((4-Fluorofenil)sulfonyl)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

5 Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 19 mg, 0,042 mmol) en DMA anhidro (0,5 ml) se trató con TEA (57,8 µl, 0,415 mmol) y 1-((2-cloroetil)sulfonyl)-4-fluorobenceno (27,7 mg, 0,124 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C hasta que la CLEM indicó el consumo completo de carbonitrilo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante reparto entre agua y CHCl₃. La mezcla enfriada se extrajo con CHCl₃ (3x) en una frita de PS y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 15-80 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (18,7 mg, rendimiento del 79 %). EM (apci) m/z = 572,2 (M+H).

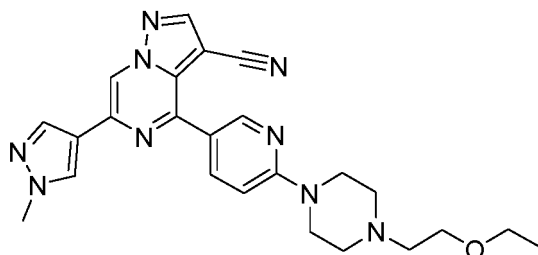
15 Ejemplo 29*



20 4-(6-(4-(3-Metoxibencil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una suspensión fría (0 °C) de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 15,3 mg, 0,0334 mmol) en DMA anhidro (0,4 ml) se trató con TEA (18,6 µl, 0,134 mmol) y se agitó durante 4 min a 0 °C. Se introdujo 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (0,007011 ml, 0,05007 mmol) y la mezcla se agitó 3 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante reparto entre agua y CHCl₃. La mezcla enfriada se extrajo con CHCl₃ (3x) en una frita de PS y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 20-80 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5,8 mg, rendimiento del 33 %). EM (apci) m/z = 506,2 (M+H).

30 Ejemplo 30*

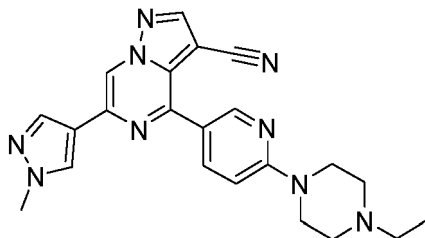


35 4-(6-(4-(2-Etoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 30 mg, 0,078 mmol) en DMF (778 µl) se trató con K₂CO_{3(s)} (32,3 mg, 0,234 mmol) y 1-bromo-2-etoxietano (10,5 µl, 0,0934 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se neutralizó mediante

tratamiento con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado, y posterior extracción con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 18 %). EM (apci) $m/z = 458,2$ (M+H).

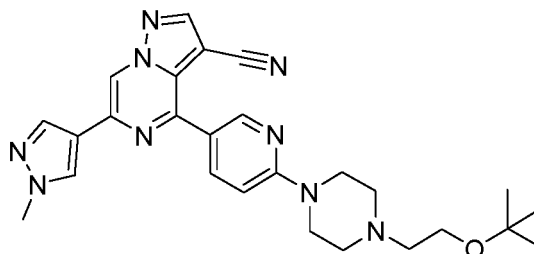
5 Ejemplo 31*



4-(6-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 10 mg, 0,0259 mmol en DMF (259 μl) se trató secuencialmente con $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (10,8 mg, 0,0778 mmol) y bromoetano (2,31 μl , 0,0311 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 7 d a 50 °C antes de añadir bromoetano adicional (1,93 μl , 0,0259 mmol). Después de agitar durante 4 h adicionales a 50 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal de TFA se trató con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y posteriormente se extrajo en EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando (MeOH al 20 %/ NH_4OH al 2 %/DCM al 78 %) al 0-100 % en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (3,9 mg, rendimiento del 36 %). EM (apci) $m/z = 414,2$ (M+H).

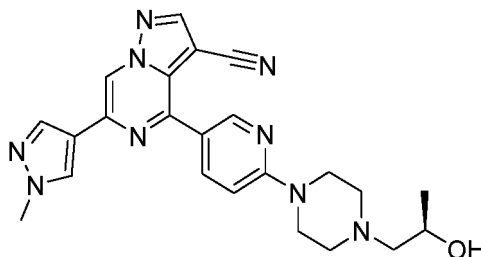
25 Ejemplo 32*



4-(6-(4-(2-(*tert*-butoxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una suspensión de clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 18 mg, 0,039 mmol) en DMF anhidra (0,4 ml) se trató con 2-(*tert*-butoxi)metanosulfonato de etilo (23,1 mg, 0,118 mmol) y TEA (54,7 μl , 0,393 mmol). La mezcla se agitó durante 4 d a 70 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 30-85 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3,6 mg, rendimiento del 19 %). EM (apci) $m/z = 486,2$ (M+H).

Ejemplo 33*

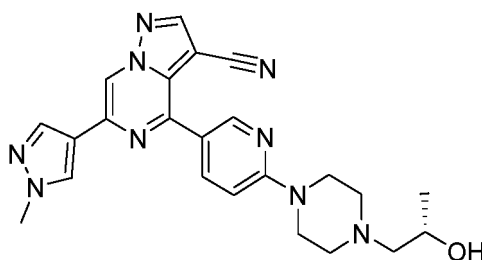


40

(R)-4-(6-(4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 32,5 mg, 0,0709 mmol) en MeOH seco (0,35 ml) se trató secuencialmente con DIEA (24,8 µl, 0,142 mmol) y (R)-2-metiloxirano (6 µl, 0,0851 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min en primer lugar a 75 °C, después a temperatura ambiente. Se introdujeron DIEA (24,8 µl, 0,142 mmol), (R)-2-metiloxirano (10 µl, 0,142 mmol) y MeOH seco (0,35 ml) adicionales. La mezcla de reacción se agitó 3 d a 75 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 10-70 %/agua con ácido fórmico al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) m/z = 444,1 (M+H).

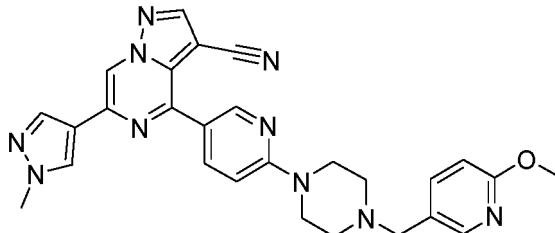
Ejemplo 34*



(S)-4-(6-(4-(2-Hidroxipropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (13 mg, rendimiento del 41 %) se preparó y se purificó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 33**, reemplazando el (R)-2-metiloxirano por el (S)-2-metiloxirano. EM (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Ejemplo 35



4-(6-(4-(6-Metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

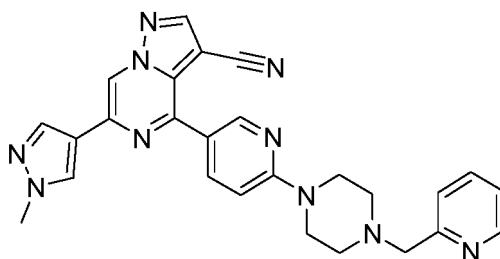
Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 115 mg, 0,251 mmol) en DMA seco (2 ml) se trató con TEA (24,8 µl, 0,142 mmol), Me₄N(AcO)₃BH (132 mg, 0,502 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (72,4 mg, 0,502 mmol). La mezcla se agitó durante 2 d a temperatura ambiente antes de introducir TEA adicional (24,8 µl, 0,142 mmol) y Me₄N(AcO)₃BH (132 mg, 0,502 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida, según se determinó mediante CLEM. La mezcla de reacción se inactivó con agua/CHCl₃ y se extrajo con CHCl₃ en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 15-80 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, rendimiento del 53 %). EM (apci) m/z = 507,2 (M+H).

Los compuestos de la Tabla C se prepararon siguiendo un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 35, reemplaza el 6-metoxinicotinaldehído por el aldehído adecuado. Se controló la finalización de las reacciones mediante CLEM y se ajustaron en consecuencia el momento de introducción de las cantidades suplementarias de reactivos y la duración de las reacciones. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la cromatografía de fase inversa C18 usando un gradiente adecuado.

Tabla C

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
36		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	478,2 (M+H)
37		4-(6-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	508,2 (M+H)
38		4-(6-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	520,3 (M+H)

Ejemplo 39

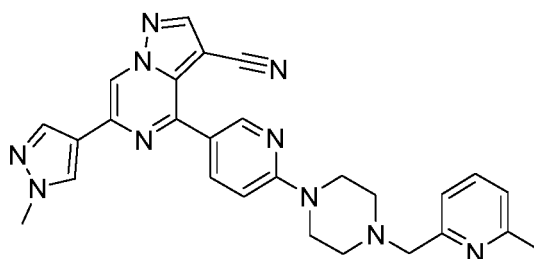


5

6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 10 Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 2,0 g, 4,4 mmol) en DMA seco (44 ml) se trató secuencialmente con TEA (1,82 ml, 13,1 mmol) y NaBH(AcO)₃ (132 mg, 0,502 mmol). La mezcla se trató, gota a gota, con picolinaldehído (0,935 g, 8,73 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua DI fría (0 °C) (500 ml) y la mezcla enfriada se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de filtrarla al vacío. La torta de filtración resultante se aclaró con agua (100 ml) y MTBE (100 ml). Después, los sólidos se disolvieron en DCM, se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, rendimiento del 82 %). EM (apci) m/z = 477,2 (M+H).
- 15

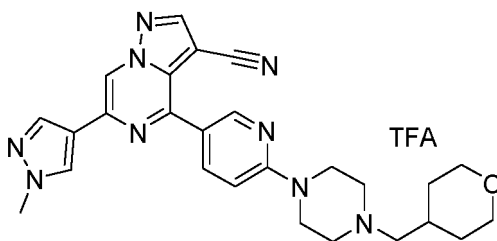
Ejemplo 40



6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 5 Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 50 mg, 0,11 mmol) en DMA seco (1,1 ml) se trató secuencialmente con TEA (1,82 ml, 13,1 mmol), 6-metilpicolinaldehído (26,4 mg, 0,218 mmol) y NaBH(AcO)₃ (132 mg, 0,502 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió gota a gota en agua DI (20 ml) en rápida agitación y la mezcla enfriada se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de filtrarla al vacío. La torta de filtración resultante se aclaró con agua (3 x 5 ml) y MTBE (3 x 5 ml). Los sólidos se disolvieron en DCM, se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (43,4 mg, rendimiento del 77 %). EM (apci) m/z = 491,3 (M+H).

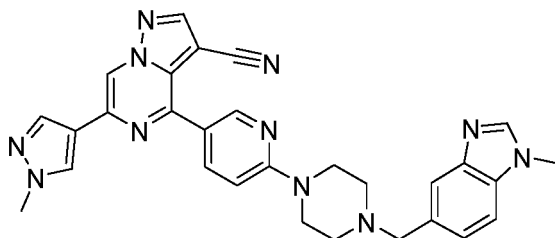
Ejemplo 41*



2,2,2-Trifluoroacetato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 20 Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 50 mg, 0,11 mmol) en DCE (259 µl) se trató secuencialmente con tetrahidro-2H-pirano-4-carbaldehído (6 µl, 0,052 mmol) y NaBH(AcO)₃ (132 mg, 0,502 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,7 mg, rendimiento del 22 %). EM (apci) m/z = 484,2 (M+H).

Ejemplo 42*



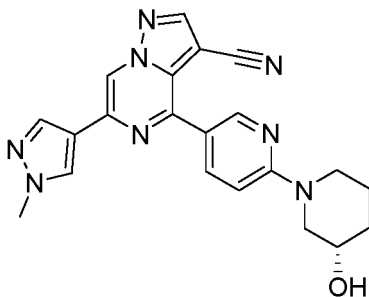
4-(6-(4-((1-Metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 35 Una suspensión de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 30 mg, 0,078 mmol) en DCE (778 µl) se trató secuencialmente con 1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxaldehído (25 mg, 0,16 mmol) y NaBH(AcO)₃ (49 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó primero mediante cromatografía de sílice (usando MeOH al 0-20 % en DCM como eluyente de gradiente) y después mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de su sal de TFA. La sal de TFA se trató con NaHCO_{3(ac)} saturado y posteriormente se extrajo en EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 mg, rendimiento del 3,6 %). EM (apci) m/z = 529,8 (M+H).

Ejemplo 43 *

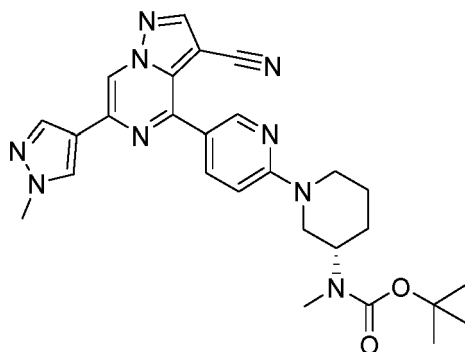
5



(S)-4-(6-(3-Hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 10 Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 50 mg, 0,16 mmol) en DMSO (3,1 ml) se trató con (S)-piperidin-3-ol (79 mg, 0,78 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (87 mg, 0,63 mmol) y después se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 56 %). EM (apci) m/z = 401,1 (M+H).
- 15

Ejemplo 44*

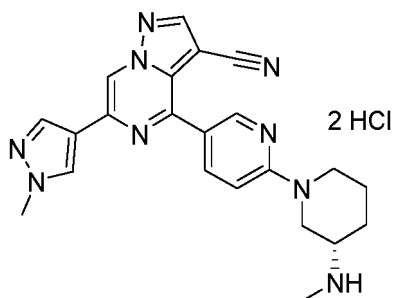


20

(S)-1-(5-(3-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

- 25 Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,100 g, 0,313 mmol) en DMSO (6,26 ml) se trató con metil(piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,268 g, 1,25 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (0,173 g, 1,25 mmol) y se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (106 mg, rendimiento del 66 %). EM (apci) m/z = 514,2 (M+H).
- 30

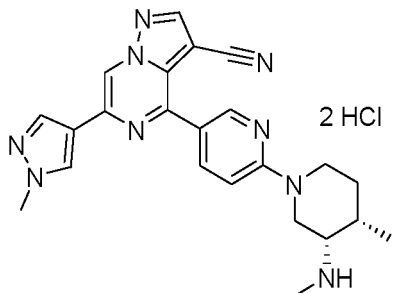
Ejemplo 45*



Diclorhidrato de (S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de (S)-1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (**Ejemplo 44**; 100 mg, 0,195 mmol) en CHCl_3 (2 ml) se trató con HCl 5 M en iPrOH (195 μl , 0,974 mmol). La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 99 %). EM (apci) $m/z = 414,2$ (M+H).

Ejemplo 46*

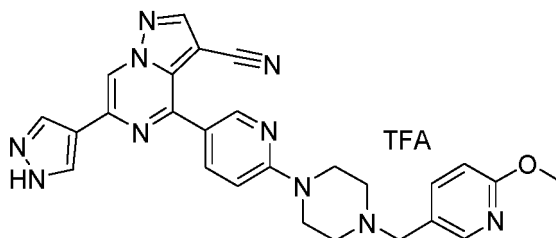


Diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-((3S,4S)-4-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,100 g, 0,313 mmol) en DMSO (6,26 ml) se trató con metil((3S,4S)-4-metilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,438 mmol) y K_2CO_3 (0,173 g, 1,25 mmol) y se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-80 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, rendimiento del 19 %). EM (apci) $m/z = 528,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-((3S,4S)-4-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (**Ejemplo 46. Etapa 1**; 10 mg, 0,020 mmol) en CHCl_3 (2 ml) se trató con HCl 5 M en iPrOH (11 μl , 0,057 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se lavó con Et_2O (2 x 1 ml) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (6 mg, rendimiento del 74 %). EM (apci) $m/z = 414,2$ (M+H).

Ejemplo 47



2,2,2-Trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-

a]pirazin-3-carbonitrilo

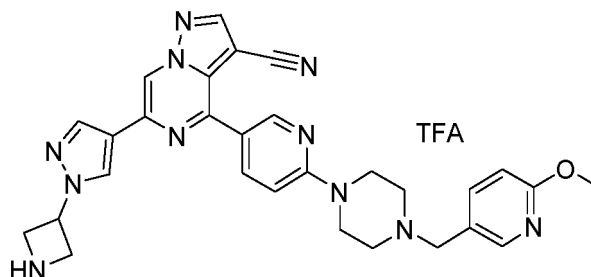
Etap 1: Preparación de 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo.

Una mezcla de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P4**; 270 mg, 0,740 mmol), 1-((6-metoxipiridin-3-il) metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (456 mg, 1,11 mmol), Na_2CO_3 (0,392 g, 3,70 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0428 g, 0,0370 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (9,72 ml) y se roció con $\text{Ar}_{(g)}$. La mezcla se agitó 2 h a 80 °C antes de introducir agua (0,5 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ adicional. La mezcla de reacción se roció de nuevo con $\text{Ar}_{(g)}$ y se agitó durante 2 d a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron mediante cromatografía de sílice (EtOAc del 10 % al 100 % en DCM) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (291 mg, rendimiento del 64 %). EM (apci) $m/z = 612,8$ (M+H).

Etap 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo.

En atmósfera de N_2 , se suspendió 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (291 mg, 0,475 mmol) en TFA (20 ml), después se agitó durante la noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml) al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 2-50 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (296 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 493,2$ (M+H).

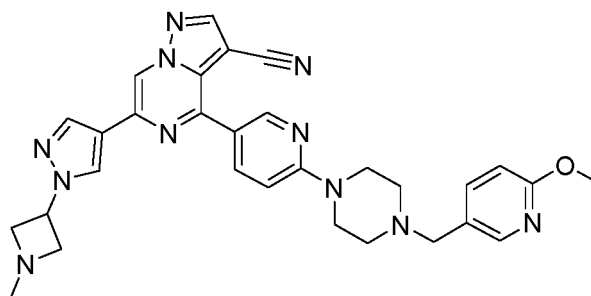
Ejemplo 48



2,2,2-Trifluoroacetato de 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 47**; 29 mg, 0,059 mmol) en DMA (1 ml) se trató secuencialmente con Cs_2CO_3 (58 mg, 0,18 mmol) y 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,0 mg, 0,0707 mmol). La mezcla se agitó 1,5 h a 80 °C antes de introducir 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo adicional (6,7 mg, 0,071 mmol). La reacción se agitó durante 3 d a 80 °C, después se concentró al vacío y se suspendió DCM:agua 1:1 (2 ml). Los extractos orgánicos se separaron, después se lavaron con agua (2x1 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en TFA:DCM 1:1 (2 ml), se agitó 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (37,2 mg, rendimiento de 96 %). EM (apci) $m/z = 548,2$ (M+H).

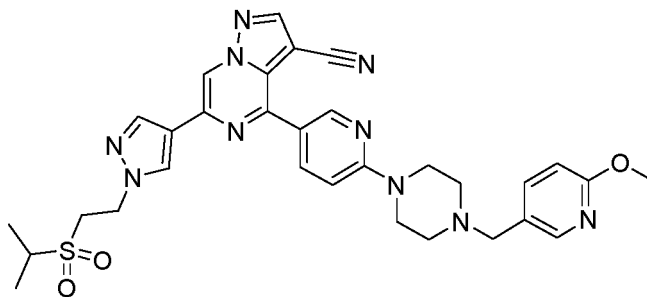
Ejemplo 49



4-(6-(4-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 48**; 28 mg, 0,042 mmol) en MeOH (1,0 ml) y formaldehído (6,9 µl, 0,093 mmol) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se trató con NaBH(AcO)₃ (27 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de introducir NaBH(AcO)₃ (28 mg, 0,13 mmol) y formaldehído (6,9 µl, 0,093 mmol) adicionales. La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y se suspendió DCM:agua 1:1 (2 ml). Los extractos orgánicos se separaron, después se lavaron con agua (2x1 ml), se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,8 mg, rendimiento del 20 %). EM (apci) m/z = 562,3 (M+H).

Ejemplo 50



6-(1-(2-(Isopropilsulfonyl)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 47**; 29 mg, 0,059 mmol) en DMA (1 ml) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (58 mg, 0,18 mmol) y 2-((2-cloroetil)sulfonyl)propano (12,1 mg, 0,0707 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C, después se concentró al vacío y se suspendió DCM:agua 1:1 (2 ml). Los extractos orgánicos se separaron, después se lavaron con agua (2x1 ml), se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (16,4 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) m/z = 627,2 (M+H).

Los compuestos de la Tabla D se prepararon siguiendo un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 50, reemplazando el 2-((2-cloroetil)sulfonyl)propano por el haluro de alquilo adecuado (excepto cuando se indique *). Se controló la finalización de las reacciones mediante CLEM y las duraciones de las reacciones se ajustaron en consecuencia.

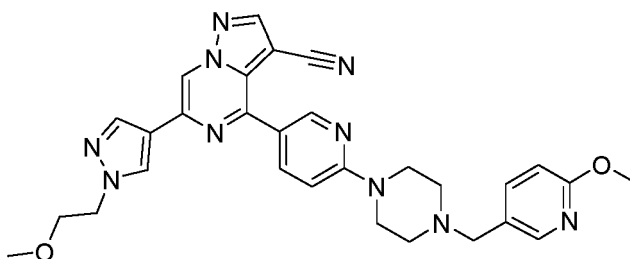
Tabla D

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
51		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	591,3 (M+H)
52		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	606,3 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
53		6-(1-(2-isopropoxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	579,3 (M+H)
* después de 1,5 h de reacción, requirió la introducción de un agente alquilante suplementario (1,2 equivalentes) y agitación adicional (3 d) a temperatura ambiente para lograr la finalización			

Ejemplo 54



6-(1-(2-Metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 47**; 29 mg, 0,059 mmol) en DMA (1 ml) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (58 mg, 0,18 mmol) y 1-cloro-2-metoxietano (6,7 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó 1,5 h a 80 °C antes de introducir 1-cloro-2-metoxietano adicional (6,7 mg, 0,071 mmol). La reacción se agitó 3 d a 80 °C, después se purificó directamente mediante cromatografía preparativa en capa fina de sílice (usando MeOH/Acetona/DCM 1:1:8 como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7,7 mg, rendimiento del 24 %). EM (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Los compuestos de la Tabla E prepararon siguiendo un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 54, reemplazando el 1-cloro-2-metoxietano por el haluro de alquilo adecuado. Se controló la finalización de las reacciones mediante CLEM y las duraciones de las reacciones se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de una cromatografía preparativa en capa fina de sílice usando un eluyente adecuado.

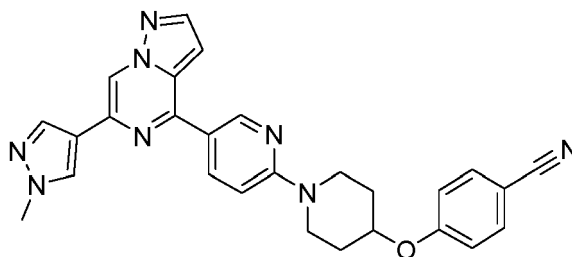
Tabla E

Ej n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
55		4-(6-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	591,3 (M+H)

(continuación)

Ej n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
56		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	577,3 (M+H)
57		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	549,3 (M+H)

Ejemplo 58*



5

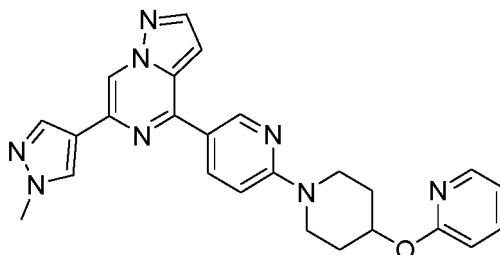
4-((1-(5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Intermedio P5**; 14,2 g, 0,0482 mmol) en DMA (0,1 ml) se trató con TEA (6,72 μ l, 0,0482 mmol) y 4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (20 mg, 0,0989 mmol) después se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg, rendimiento del 13,1 %).

15

EM (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Ejemplo 59*



20

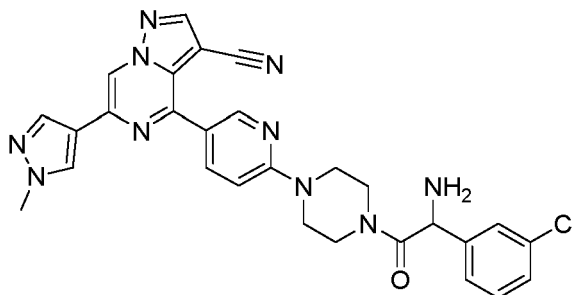
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Intermedio P5**; 31,5 mg, 0,107 mmol) en DMA (0,1 ml) se trató con TEA (74,5 μ l, 0,534 mmol) y 2-(piperidin-4-iloxi)piridina (20 mg,

0,112 mmol), después se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml) en una frita de PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (8,4 mg, rendimiento del 17 %).

5 EM (apci) m/z = 453,3 (M+H).

Ejemplo 60



10

4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

15

Etapa 1: Preparación de (1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 400 mg, 0,802 mmol), N-Boc-(3'-clorofenil)glicina (229 mg, 0,802 mmol) y el HATU (915 mg, 2,41 mmol) en DCM anhidro (0,4 ml) se trató secuencialmente con DIEA (140 µl, 0,802 mmol) y DMF anhidro (250 µl). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 %) y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se extrajeron con DCM:iPrOH 4:1. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (524 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 653,3 (M+H).

20

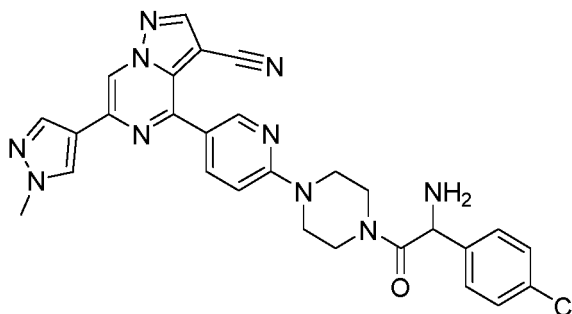
25

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 1,0 g, 1,5 mmol) en DCM (15 ml) se trató con TFA (1,2 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, introduciendo TFA adicional (5 equivalentes) en los intervalos de tiempo de 1 h y 4 h. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título semipuro. El material semipuro se trituroó con DCM/Hexanos (1:10) para proporcionar el compuesto del título (435 mg, rendimiento del 51 %). EM (apci) m/z = 554,2 (M+H).

30

35

Ejemplo 61



40

4-(6-(4-(2-amino-2-(4-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

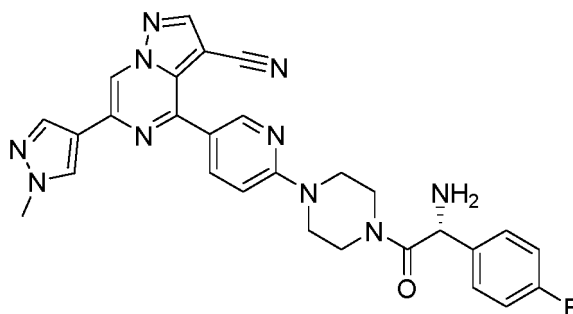
45

Etapa 1: Preparación de (1-(4-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo. Una suspensión de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 60 mg, 0,12 mmol), ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acético (34 mg, 0,12 mmol) y HATU (137 mg, 0,36 mmol) en DCM anhidro

(0,6 ml) se trató con 4-metilmorfolina (40 μ l, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado resultante se sometió a cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %:ACN como eluyente de gradiente para proporcionar limpiamente el compuesto del título (72 mg, rendimiento del 92 %). EM (apci) m/z = 653,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (1-(4-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 72 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató con TFA (85 μ l, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %:ACN como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título semipuro. El material semipuro se trituró con DCM/Hexanos (1:10) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 61 %). EM (apci) m/z = 553,2 (M+H).

Ejemplo 62

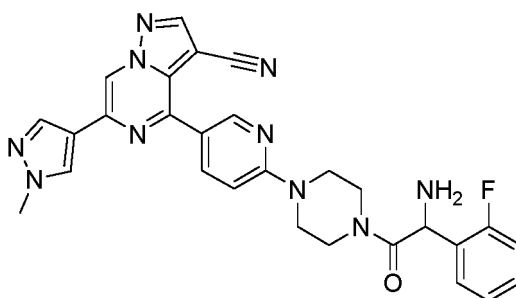


(R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 50 mg, 0,11 mmol), ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (29 mg, 0,11 mmol) y HATU (50 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (7,0 μ l) se trató con DIEA (19 μ l, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0,1 % como eluyente de gradiente para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la Etapa 2 (75 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 537,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 75 mg, 0,12 mmol) en DCM (236 μ l) se trató con TFA (91 μ l, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente antes de introducir TFA adicional (10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0,1 % como eluyente de gradiente para proporcionar el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 59 %). EM (apci) m/z = 537,2 (M+H).

Ejemplo 63

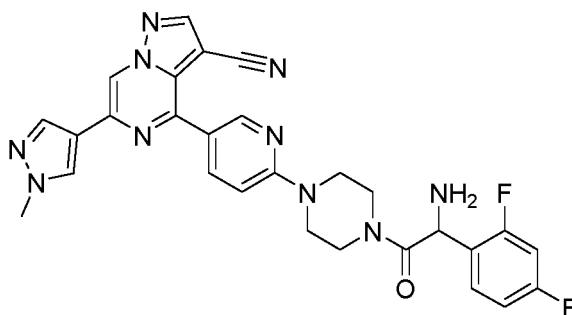


4-(6-(4-(2-amino-2-(2-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 100 mg, 0,259 mmol), ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluorofenil)acético (**Intermedio R2**; 69,9 mg, 0,259 mmol) y HATU (296 mg, 0,778 mmol) en DCM anhidro (1,3 ml) se trató con DIEA (181 µl, 1,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (165 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 637,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(2-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Se disolvió 2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 165 mg, 0,259 mmol) en TFA:DCM 1:1 (2,6 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título semipuro. El material semipuro se trituró con DCM/Hexanos (1:10) para proporcionar el compuesto del título (46,5 mg, rendimiento del 33,4 %). EM (apci) m/z = 537,2 (M+H).

Ejemplo 64

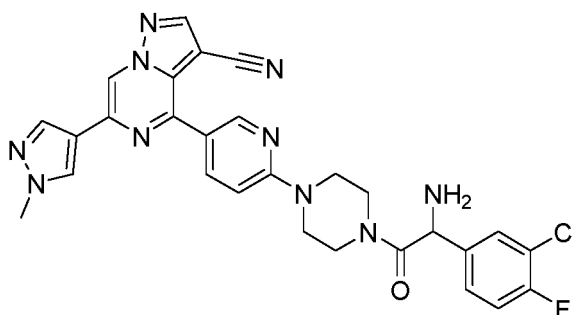


4-(6-(4-(2-amino-2-(2,4-difluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 100 mg, 0,259 mmol), ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)acético (**Intermedio R3**; 74,5 mg, 0,259 mmol) y HATU (296 mg, 0,778 mmol) en DCM anhidro (1,3 ml) se trató con DIEA (181 µl, 1,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (170 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 655,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(2,4-difluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Se disolvió 2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo en bruto (Etapa 1; 170 mg, 0,260 mmol) en TFA:DCM 1:1 (2,6 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título semipuro. El material semipuro se trituró con DCM/Hexanos (1:10) para proporcionar el compuesto del título (89 mg, rendimiento del 62 %). EM (apci) m/z = 555,2 (M+H).

Ejemplo 65



4-(6-(4-(2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

5

Etapla 1: Preparación de (1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil) carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 200 mg, 0,436 mmol), ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)acético (**Intermedio R4**; 133 mg, 0,436 mmol) y HATU (498 mg, 1,31 mmol) en DCM anhidro (2,2 ml) se trató con DIEA (76,2 µl, 0,436 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (293 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 571,2 (M+H).

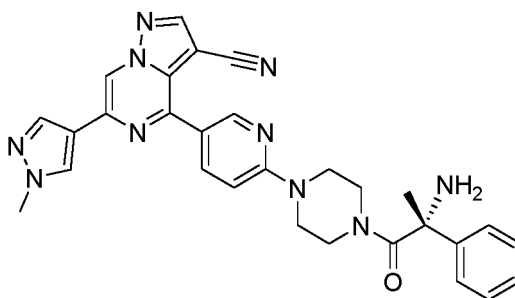
10

Etapla 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (Etapla 1; 293 mg, 0,437 mmol) en DCM (4,4 ml) se trató con TFA (336 µl, 4,37 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se añadió TFA adicional (10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente, introduciendo TFA adicional (2 ml) después de la primera 1 h adicional de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). El sólido aislado se volvió a purificar mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 0-10 %/MeOH con NH₄OH al 0,1 % como eluyente de gradiente) y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/MeOH (1:10) y los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (152 mg, rendimiento del 61 %). EM (apci) m/z = 571,2 (M+H).

20

25

Ejemplo 66



30

(R)-4-(6-(4-(2-amino-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapla 1: Preparación de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-2-fenilpropan-2-yl)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 60 mg, 0,16 mmol), ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico (41 mg, 0,16 mmol) y HATU (71 mg, 0,19 mmol) en DCM anhidro (1,6 ml) se trató con DIEA (82 µl, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (98 mg, rendimiento del 99 %). EM (apci) m/z = 633,3 (M+H).

35

40

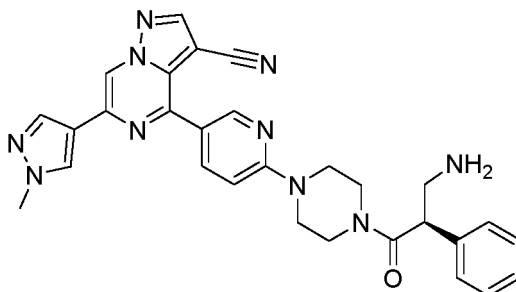
Etapla 2: Preparación de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-2-fenilpropan-2-yl)carbamato de *terc*-butilo (Etapla 1; 98 mg, 0,15 mmol) en TFA:DCM 1:1 (155 µl) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente

45

de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título semipuro (79 mg, rendimiento del 96 %) que se realizaron sin purificación adicional. EM (apci) m/z = 533,2 (M+H).

5

Ejemplo 67



- 10 (R)-4-(6-(4-(3-amino-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapas 1: Preparación de (R)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-2-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo. Una suspensión de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 40 mg, 0,10 mmol), ácido (R)-3-(Boc-amino)-2-fenilpropiónico (28 mg, 0,10 mmol) y HATU (118 mg, 0,31 mmol) en DCM anhidro (519 µl) se trató con DIEA (73 µl, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 0-10 %/MeOH con NH₄OH al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (78 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 633,3 (M+H).

15

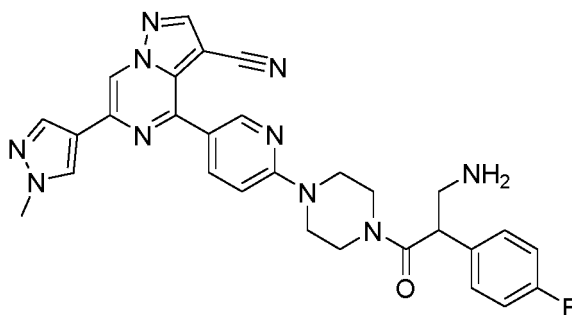
20

Etapas 2: Preparación de (R)-4-(6-(4-(3-amino-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-2-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo (Etapas 1; 78 mg, 0,12 mmol) en DCM (7,0 ml) se trató con TFA (95 µl, 1,2 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 0-10 %/MeOH como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se trituraron con DCM/Hexanos para proporcionar limpiamente el compuesto del título (54 mg, rendimiento del 82 %). EM (apci) m/z = 533,3 (M+H).

25

30

Ejemplo 68



- 35 4-(6-(4-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapas 1: Preparación de (3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 100 mg, 0,259 mmol), ácido 3-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoico (73,5 mg, 0,259 mmol) y HATU (296 mg, 0,778 mmol) en DCM anhidro (1,3 ml) se trató con DIEA (181 µl, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (169 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 651,3 (M+H).

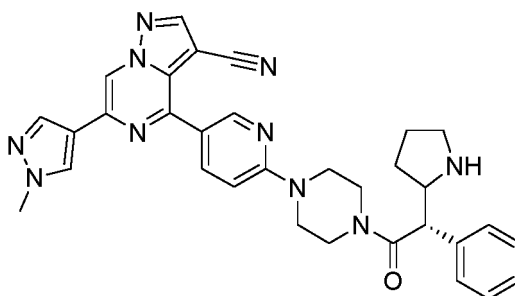
40

45

Etapas 2: Preparación de 4-(6-(4-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 169 mg, 0,260 mmol) en DCM (2,6 ml) se trató con TFA (0,2 ml, 2,60 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título semipuro. El material semipuro se trituró con DCM/Hexanos (1:10) para proporcionar el compuesto del título (143 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Ejemplo 69

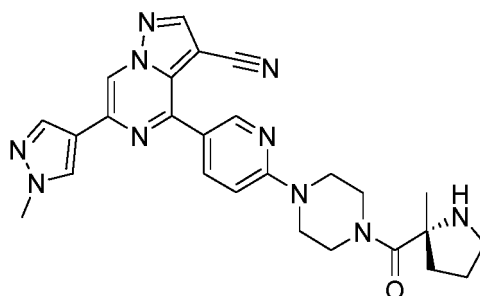


6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((2S)-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 2-((S)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una suspensión de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 275,0 mg, 0,7135 mmol) en DCM anhidro (7,0 ml) se trató con ácido (2S)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-fenilacético (**Intermedio R5**; 239,7 mg, 0,7848 mmol), HATU (298,4 mg, 0,7848 mmol) y DIEA (497 µl, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 5-95 %:Acetona como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la Etapa 2. EM (apci) m/z = 573,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((2S)-2-fenil-2-(pirrolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de 2-((S)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 0,713 mmol) en TFA:DCM 1:1 (7,0 ml) se agitó 30 min a temperatura ambiente y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título como aproximadamente el 97 % de un único enantiómero (250,0 mg, rendimiento del 61 %). EM (apci) m/z = 573,3 (M+H).

Ejemplo 70



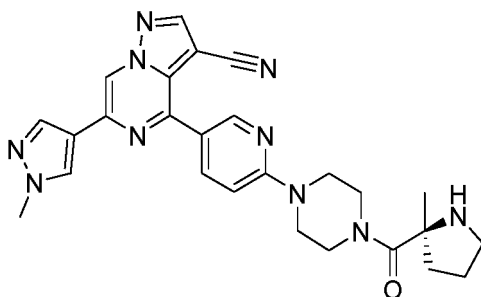
(R)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-

(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 50 mg, 0,11 mmol), ácido R-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol) y HATU (124 mg, 0,33 mmol) en DCM anhidro (545 µl) se trató con DIEA (19 µl, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 0-20 %:MeOH con NH₄OH al 0-2 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se trituraron con DCM/Hexanos (1:10) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en la Etapa 2. EM (apci) m/z = 597,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de (R)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 65 mg, 0,11 mmol) en TFA:DCM 1:1 (1,2 ml) se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_{3(ac)} saturado y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se purificaron de nuevo mediante cromatografía de sílice (DCM al 0-20 %:MeOH con NH₄OH al 0-2 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos 1:10 y se secó al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 28 %). EM (apci) m/z = 497,3 (M+H).

Ejemplo 71

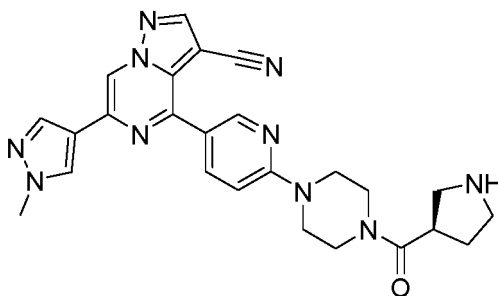


(S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (S)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 50 mg, 0,11 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol) y HATU (124 mg, 0,33 mmol) en DCM anhidro (545 µl) se trató con DIEA (76 µl, 0,44 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente, se añadieron DMF (1 ml) y DIEA adicional (76 µl, 0,44 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 0-20 %:MeOH con NH₄OH al 0-1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron, se trituraron con DCM/Hexanos (1:10) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (65 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en la Etapa 2. EM (apci) m/z = 597,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de (S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(2-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 65 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató con TFA (84 µl, 1,1 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 31 %). EM (apci) m/z = 497,3 (M+H).

Ejemplo 72

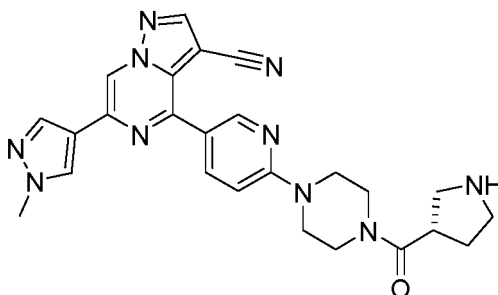


(R)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

5 Etapa 1: Preparación de (R)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 195 mg, 0,425 mmol), ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (91,6 mg, 0,425 mmol) y HATU (485 mg, 1,28 mmol) en DCM anhidro (2,1 ml) se trató con DIEA (73,4 μ l, 0,425 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 0-10 %:MeOH con NH_4OH al 0-1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se trituraron con DCM/Hexanos (1:10) y se secaron al vacío durante 1 h para proporcionar el compuesto del título (248 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en la Etapa 2. EM (apci) m/z = 583,3 (M+H).

15 Etapa 2: Preparación de (R)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(pirrolidina-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 248 mg, 0,426 mmol) en DCM (4,3 ml) se trató con TFA (328 μ l, 4,26 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Se introdujo TFA adicional (328 μ l, 4,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (39,1 mg, rendimiento del 19 %). EM (apci) m/z = 483,2 (M+H).

Ejemplo 73



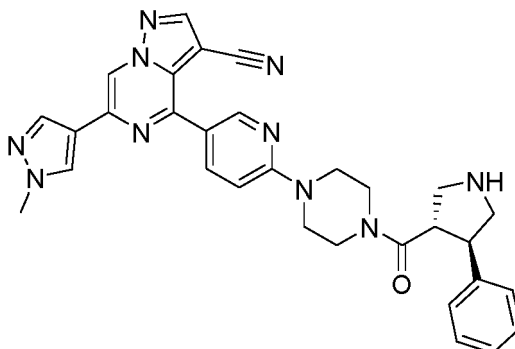
(S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

35 Etapa 1: Preparación de (S)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 50 mg, 0,11 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (23 mg, 0,11 mmol) y HATU (124 mg, 0,33 mmol) en DCM anhidro (545 μ l) se trató con DIEA (76 μ l, 0,44 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM al 0-20 %:MeOH con NH_4OH al 0-1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se trituraron con DCM/Hexanos (1:10) y se secaron al vacío durante 1 h para proporcionar el compuesto del título (64 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en la Etapa 2. EM (apci) m/z = 583,3 (M+H).

45 Etapa 2: Preparación de (S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(pirrolidina-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 64 mg, 0,11 mmol) en DCM

(1,1 ml) se trató con TFA (85 μ l, 1,1 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM:iPrOH 4:1 y se lavó secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (48 mg, rendimiento del 91 %). EM (apci) m/z = 483,3 (M+H).

Ejemplo 74

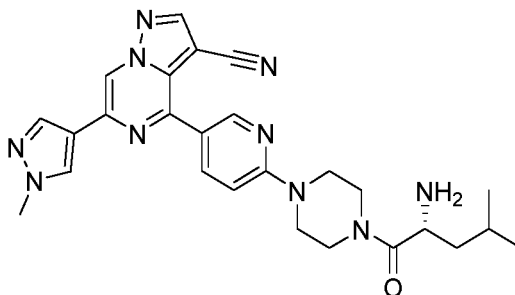


6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((trans-(±))-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de trans-(±)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(4-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 200 mg, 0,436 mmol), ácido trans-(±)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fenilpirrolidin-3-carboxílico (127 mg, 0,436 mmol) y HATU (498 mg, 1,31 mmol) en DCM anhidro (2,2 ml) se trató con DIEA (76,2 μ l, 0,436 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando DCM:MeOH al 0-20 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se trituraron con DCM/Hexanos (1:10) y se secaron al vacío durante 1 h para proporcionar el compuesto del título (287 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en la Etapa 2. EM (apci) m/z = 659,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((trans-(±))-4-fenilpirrolidina-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de trans-(±)-3-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 287 mg, 0,436 mmol) en DCM (4,4 ml) se trató con TFA (336 μ l, 4,36 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó al vacío durante la noche para proporcionar limpiamente el compuesto del título (242 mg, rendimiento del 99 %). EM (apci) m/z = 559,3 (M+H).

Ejemplo 75



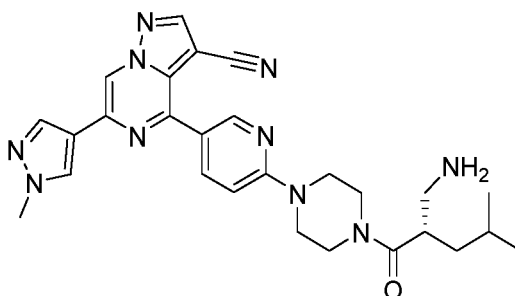
4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-1-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentán-2-il)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 55 mg, 0,120 mmol), HATU (54,8 mg, 0,144 mmol) y 2(*tert*-butoxicarbonil)-D-leucina (30,5 mg, 0,132 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se trató con DIEA

(83,6 µl, 0,480 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en fase de sílice (usando acetato de etilo al 30-100 % en hexanos como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 97 %). EM (apci) m/z = 599,3 (M+H).

- 5 Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 0,070 g, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 74 %). EM (apci) m/z = 499,3 (M+H).

15 Ejemplo 76

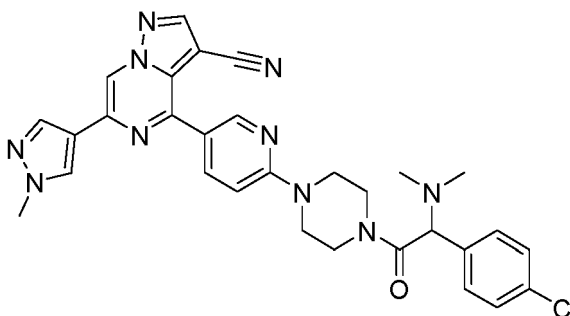


- 20 (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- Etapa 1: Preparación de (S)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 8**; 55 mg, 0,120 mmol), HATU (54,8 mg, 0,144 mmol) y ácido (S)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-metilpentanoico (32,4 mg, 0,132 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se trató con DIEA (83,6 µl, 0,480 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (73 mg, rendimiento del 99 %). EM (apci) m/z = 613,4 (M+H).

- 30 Etapa 2: Preparación de (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-2-(4-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 73 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con NaHCO_{3(ac)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H).

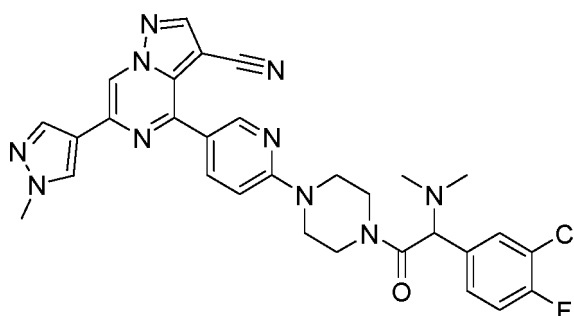
40 Ejemplo 77



- 45 4-(6-(4-(2-(4-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 61**; 37 mg, 0,067 mmol) y formaldehído (20 μ l, 0,27 mmol) en DCM seco (669 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (132 mg, 0,502 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (27,2 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) m/z = 581,2 (M+H).

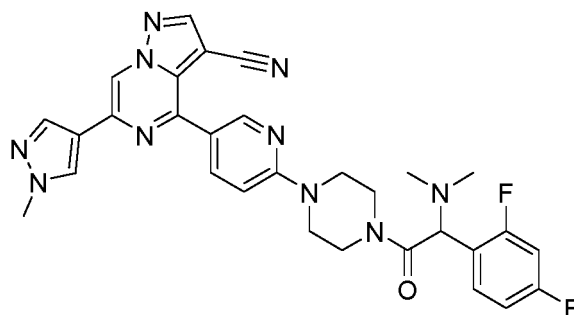
Ejemplo 78



4-(6-(4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(4-(2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 65**; 152 mg, 0,266 mmol) y formaldehído (79,3 μ l, 1,06 mmol) en DCM seco (2,66 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (282 mg, 1,33 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío, se suspendieron en DCM y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (74,3 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) m/z = 599,2 (M+H).

Ejemplo 79



4-(6-(4-(2-(2,4-difluorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

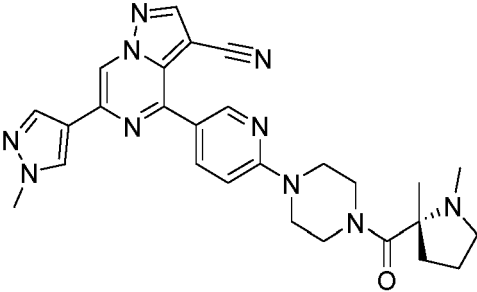
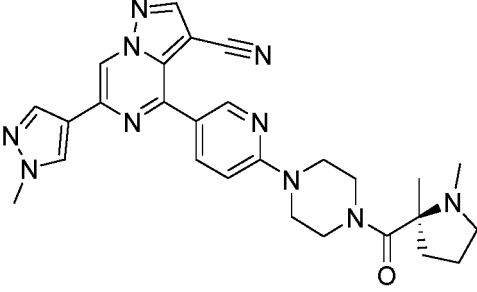
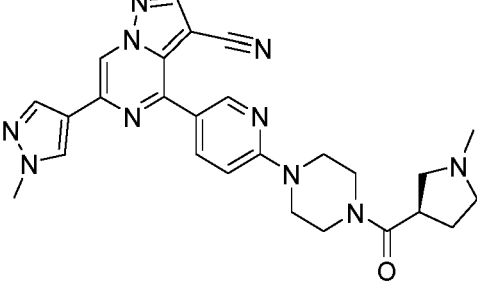
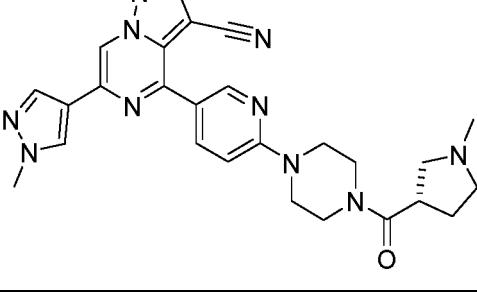
Una solución de 4-(6-(4-(2-amino-2-(2,4-difluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 64**; 89 mg, 0,16 mmol) y formaldehído (48 μ l, 0,64 mmol) en DCM seco (1,6 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (170 mg, 0,802 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1, y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó durante la noche al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (56,2 mg, rendimiento del 60 %). EM (apci) m/z = 583,3 (M+H).

Los compuestos de la Tabla F se prepararon y se purificaron siguiendo un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 79, reemplazando el 4-(6-(4-(2-amino-2-(2,4-difluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo por la amina adecuada (fuente indicada en la tabla). Se controló la finalización de las reacciones mediante CLEM y las duraciones de las reacciones y, donde se indicara, las cantidades de formaldehído y NaBH(AcO)3, se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente siguiendo una cromatografía de fase inversa C18 similar usando un gradiente adecuado y una secuencia de extracción de base libre a la utilizada en la síntesis del Ejemplo 79.

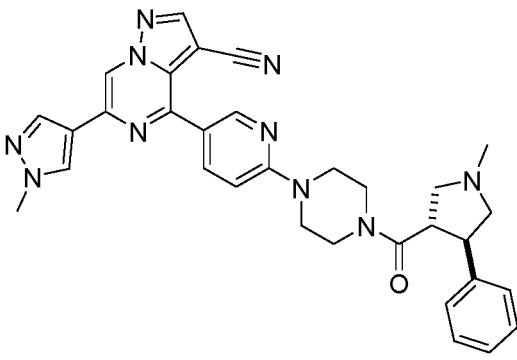
Tabla F

Ej. n.º	Material de partida	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
80	Ej. 63		4-(6-(4-(2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	565,30 (M+H)
81	Ej. 66		(R)-4-(6-(4-(2-(dimetilamino)-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	561,30 (M+H)
82	Ej. 68		4-(6-(4-(3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	579,30 (M+H)
83	Ej. 69		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((2S)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	587,30 (M+H)

(continuación)

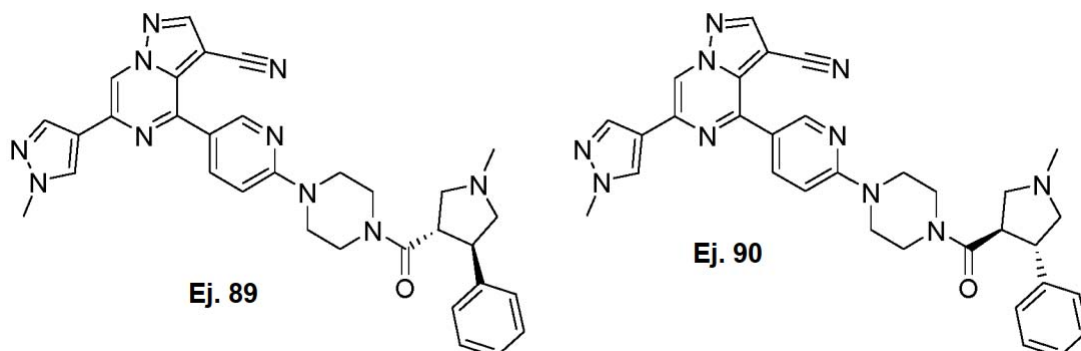
Ej. n.º	Material de partida	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
84	Ej. 70		(R)-4-(6-(4-(1,2-dimetilpirrolidina-2-carbonil)piperazin-1-il) piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	511,30 (M+H)
85	Ej. 71		(S)-4-(6-(4-(1,2-dimetilpirrolidina-2-carbonil)piperazin-1-il) piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	511,30 (M+H)
86	Ej. 72		(R)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] pirazin-3-carbonitrilo	497,30 (M+H)
87	Ej. 73		(S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] pirazin-3-carbonitrilo	497,30 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Material de partida	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
88	Ej. 74		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((trans-±)-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo	573,20 (M+H)
*En esta reacción se usaron 10 equivalentes de formaldehído y 5 equivalentes de NaBH(AcO)₃ **En esta reacción se usaron 5 equivalentes de formaldehído y 5 equivalentes de NaBH(AcO)₃; en este ejemplo se ha omitido la trituración				

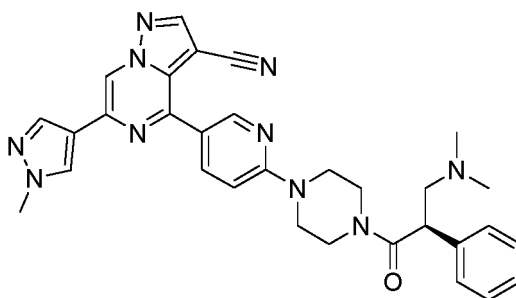
Ejemplos 89 y 90

- 5 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((3S,4R)-1-metil-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ej. 89**) y 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((3R,4S)-1-metil-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ej. 90**)



- 10 Una solución del racemato 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((trans-±)-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ej. 88**; 142 mg, 0,25 mmol) se separó en los respectivos enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) usando una fase móvil isocrática que consiste en
- 15 **A**: 28 % (Metanol : Alcohol isopropílico : dietilamina [80:20:1]) y **B**: 72 % (dióxido de carbono supercrítico), con un caudal de 4 ml/min en una columna OD-H de fase estacionaria (Chiral Technology, Inc.; celulosa -- α-D 1-4 Glucosa(tris[3,5-dimetilfenilcarbamato])); 4,6 mm X 250 mm, 5u). Las inyecciones y la cromatografía se controlaron con UV de longitud de onda fija a 220 nm y 254 nm. Las fracciones que contenían cada enantiómero se aislaron y se concentraron independientemente al vacío para proporcionar los dos compuestos del título: Pico 1, **Ejemplo 89**: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((3S,4R)-1-metil-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-
- 20 a]pirazin-3-carbonitrilo. EM (apci) m/z = 572,3 (M+H). Pico 2, **Ejemplo 90**: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-((3R,4S)-1-metil-4-fenilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. EM (apci) m/z = 572,3 (M+H).

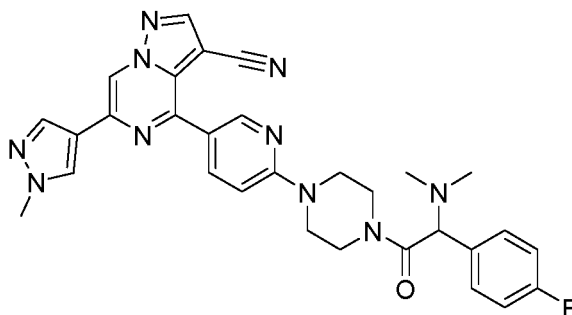
Ejemplo 91



(R)-4-(6-(4-(3-(dimetilamino)-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

5 Una solución de (R)-4-(6-(4-(3-amino-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 67**; 43 mg, 0,081 mmol) y formaldehído (22 μ l, 0,81 mmol) en DCM seco (0,81 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (86 mg, 0,40 mmol). Después de agitar la mezcla durante la noche, se añadieron formaldehído (22 μ l, 0,81 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (86 mg, 0,40 mmol), y la reacción se dejó agitar de nuevo durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %:MeOH con NH_4OH al 0-1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, y se trituraron con DCM/Hexanos (1:10) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (11,6 mg, rendimiento del 26 %). EM (apci) m/z = 561,3 (M+H).

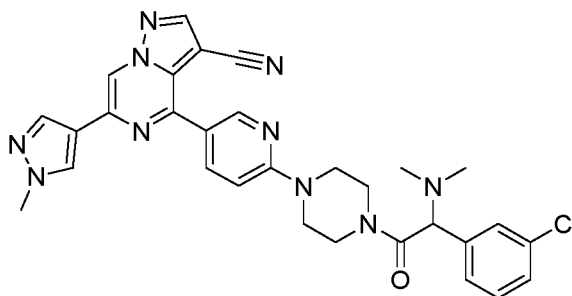
15 **Ejemplo 92**



20 (4-(6-(4-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91**, reemplazando el (R)-4-(6-(4-(3-amino-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo por el (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 62**). EM (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Ejemplo 93



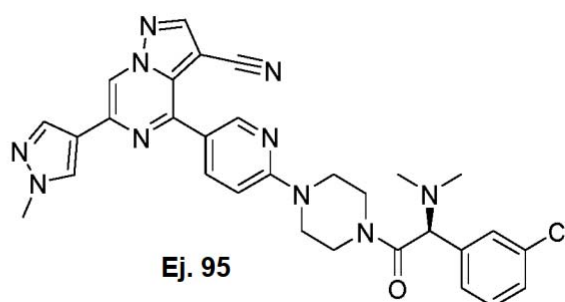
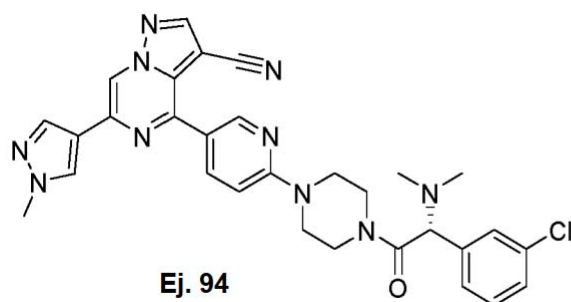
30 4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 60**; 430 mg, 0,778 mmol) y formaldehído (232 μ l, 3,11 mmol) en DCM:MeOH 1:1 (8 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (824 mg, 3,89 mmol). Después de agitar la mezcla durante la noche a temperatura

ambiente, la suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %:ACN como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, y se trituraron con DCM/Hexanos (1:10), después se secaron de nuevo al vacío durante 5 días para proporcionar el compuesto del título (154 mg, rendimiento del 34 %). EM (apci) $m/z = 581,2$ (M+H).

Ejemplos 94 y 95

(R)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (Ej. 94) y (S)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (Ej. 95)

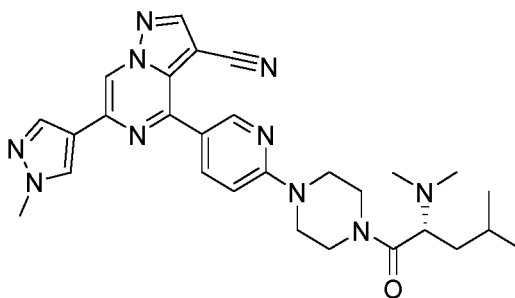


Una solución del racemato 4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 93**; 147 mg, 0,260 mmol) se separó en los respectivos enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) usando una fase móvil isocrática que consiste en **A**: 28 % (Metanol:Alcohol isopropílico: dietilamina [80:20:1]) y **B**: 72 % (dióxido de carbono supercrítico), con un caudal de 4 ml/min en una fase estacionaria (Chiral Technology, Inc., Columna OD-H (celulosa -- α -D 1-4 Glucosa(tris[3,5-dimetilfenilcarbamato]), 4,6 mm X 250 mm, 5u). Las inyecciones y la cromatografía se controlaron con UV de longitud de onda fija a 220 nm y 254 nm.

Las fracciones que contenían el enantiómero en el Pico 1 se aislaron y se concentraron independientemente al vacío para proporcionar el **Ejemplo 94**: (R)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (14,1 mg, recuperación del 10 %). EM (apci) $m/z = 581,3$ (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,71 (m, 7H), 3,41 (m, 1H), 2,32 (s, 6H).

Las fracciones que contenían el enantiómero en el Pico 2 se combinaron, se concentraron al vacío y resultaron impuras. Este material se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %: ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos (1:10) y se secó durante la noche al vacío para proporcionar limpiamente el **Ejemplo 95**: (S)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (12,7 mg, recuperación del 9 %). EM (apci) $m/z = 581,3$ (M+H).

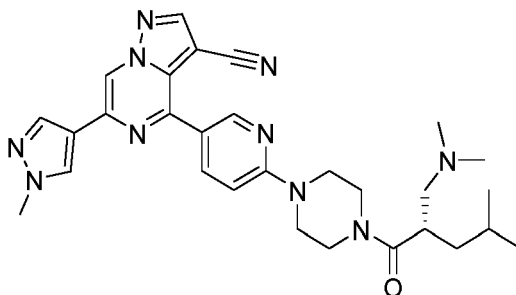
Ejemplo 96



4-(6-(4-(dimetil-D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 75**; 37,4 mg, 0,0750 mmol) y formaldehído (55,8 μ l, 0,750 mmol) en DCM (750 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (79,5 mg, 0,375 mmol). Después de agitar la mezcla 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Posteriormente, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con DCM:iPrOH 4:1 y se lavaron secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (21 mg, rendimiento del 53 %). EM (apci) m/z = 527,3 (M+H).

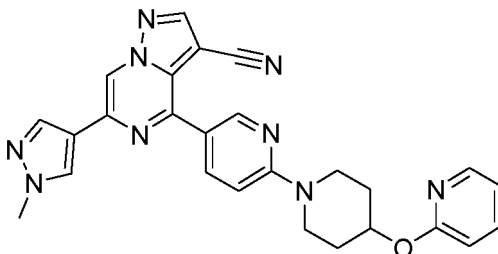
10 Ejemplo 97



15 (S)-4-(6-(4-(2-((dimetilamino)metil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 96**, reemplazando el 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 75**), por el (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 76**). EM (apci) m/z = 541,3 (M+H).

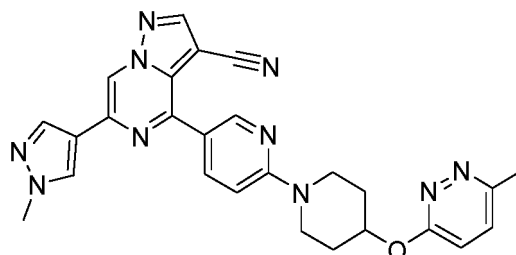
Ejemplo 98*



25 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 52,3 mg, 0,208 mmol) en DMSO (1 ml) se trató con diclorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)piridina (79 mg, 0,78 mmol) y $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (280 mg, 0,858 mmol) y después se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, después se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos/EtOAc al 0-100 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (19,7 mg, rendimiento del 39 %). EM (apci) m/z = 478,2 (M+H).

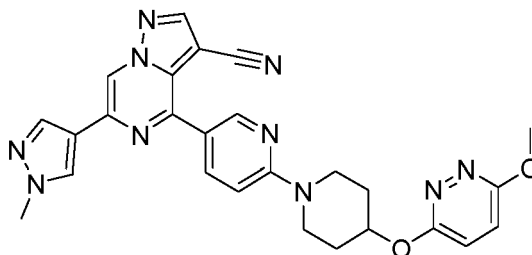
35 Ejemplo 99*



6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 26,1 mg, 0,0817 mmol) en DMSO (1 ml) se trató con 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (**Intermedio R6**; 39,6 mg, 0,205 mmol) y Cs₂CO_{3(s)} (266 mg, 0,817 mmol) y se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, después se secó sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos/EtOAc al 0-100 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (15,5 mg, rendimiento del 33 %). EM (apci) m/z = 493,2 (M+H).

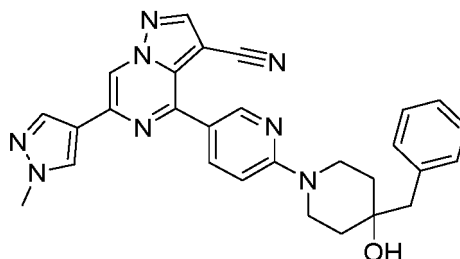
Ejemplo 100*



4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil 1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 25,3 mg, 0,0792 mmol) en DMSO (1 ml) se trató con 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (**Intermedio R7**; 33,2 mg, 0,159 mmol) y Cs₂CO_{3(s)} (258 mg, 0,792 mmol) y se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, después se secó sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos/EtOAc al 0-100 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,9 mg, rendimiento del 4,7 %). EM (apci) m/z = 509,2 (M+H).

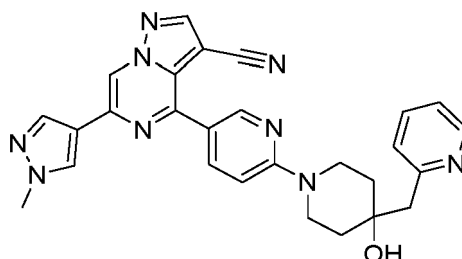
Ejemplo 101*



4-(6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 28,5 mg, 0,0893 mmol) en DMSO (0,5 ml) se trató con 4-bencilpiperidin-4-ol (51,2 mg, 0,268 mmol) y Cs₂CO_{3(s)} (174 mg, 0,536 mmol) y después se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos al 0-100 %/EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (11,7 mg, rendimiento del 27 %). EM (apci) m/z = 491,2 (M+H).

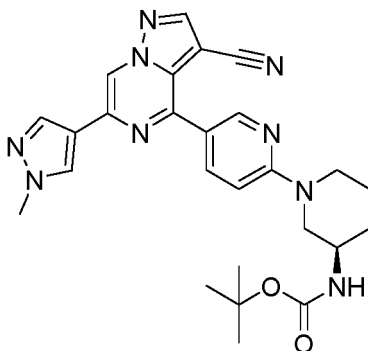
Ejemplo 102



4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 35,6 mg, 0,111 mmol) en DMSO (0,5 ml) se trató con 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (64,3 mg, 0,334 mmol) y $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (218 mg, 0,669 mmol) y después se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía de sílice (usando Hexanos al 0-100 %/EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (29,8 mg, rendimiento del 45 %). EM (apci) $m/z = 492,2$ (M+H).

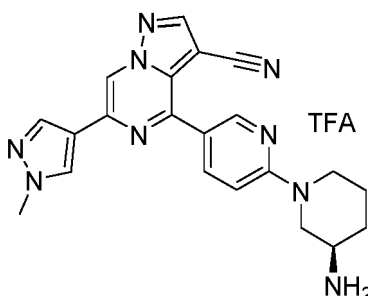
Ejemplo 103*



- 15 (R)-1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

- Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 69 mg, 0,20 mmol) en DMA (10 ml) se trató con (R)-piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (122 mg, 0,609 mmol) y TEA (142 μl , 1,02 mmol) y después se agitó 4 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos al 0-100 %/EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (38,9 mg, rendimiento del 36 %). EM (apci) $m/z = 500,2$ (M+H).

25 Ejemplo 104*

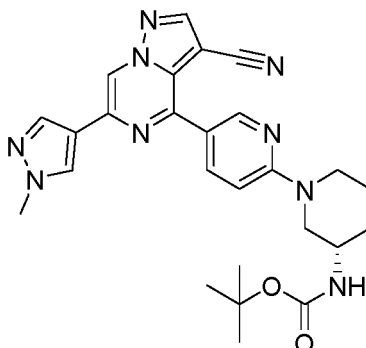


- 30 2,2,2-Trifluoroacetato de (R)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- Una solución de (R)-1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (**Ejemplo 103**; 23,7 mg, 0,0474 mmol) en DCM (47,4 μl) se trató gota a gota con TFA (36,5 μl , 0,474 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (43 mg, rendimiento del 74 %).

EM (apci) $m/z = 400,1$ (M+H).

Ejemplo 105*

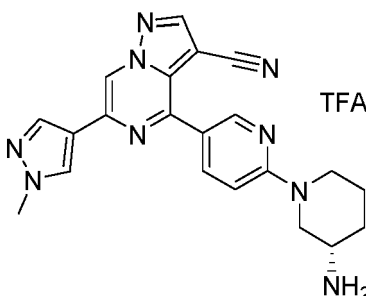


5

(S)-1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 64 mg, 0,18 mmol) en DMA (10 ml) se trató con (S)-piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (111 mg, 0,553 mmol) y TEA (129 μ l, 0,922 mmol) y se agitó durante 4 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos al 0-100 %/EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (74,3 mg, rendimiento del 77 %). EM (apci) $m/z = 500,2$ (M+H).

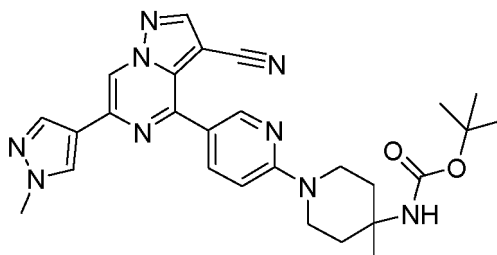
15 Ejemplo 106*



2,2,2-Trifluoroacetato de (S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una solución de (S)-1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (**Ejemplo 105**; 42,8 mg, 0,0857 mmol) en DCM (85,7 μ l) se trató gota a gota con TFA (66,0 μ l, 0,857 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (43 mg, rendimiento del 74 %). EM (apci) $m/z = 400,0$ (M+H).

Ejemplo 107*



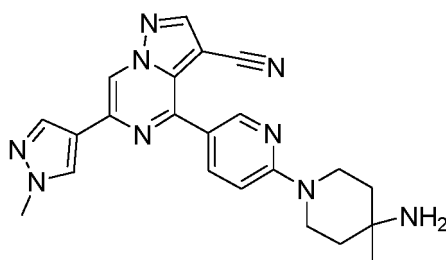
30

(1-(5-(3-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**;

252,1 mg, 0,7895 mmol) en DMSO (1 ml) se trató con 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (64,3 mg, 0,334 mmol) y $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (1,80 g, 5,53 mmol) y después se agitó durante la noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos al 0-100 %/EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (271,8 mg, rendimiento del 62 %). EM (apci) $m/z = 514,2$ (M+H).

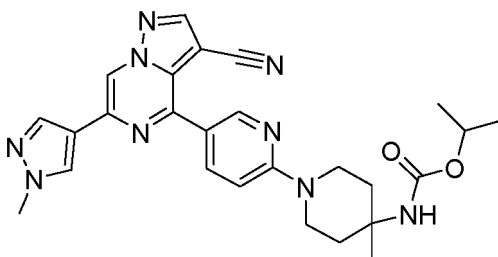
Ejemplo 108*



4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo

Una solución de (1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (**Ejemplo 105**; 250 mg, 0,487 mmol) en DCM (4 ml) y se trató con TFA (4 ml, 0,487 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 d a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado. Los extractos acuosos se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (25,9 mg, rendimiento del 12 %). EM (apci) $m/z = 414,2$ (M+H).

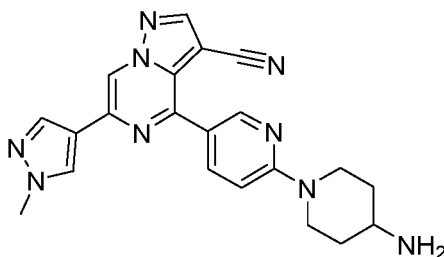
Ejemplo 109*



1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de isopropilo

Una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 108**; 6,5 mg, 0,016 mmol) y DIEA (4,06 mg, 0,0314 mmol) se disolvió en DCM (500 μl) y se trató con clorhidrato de isopropilo y carbono (2,31 mg, 0,0189 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El residuo se trató con *i*PrOH y se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de sílice (usando Hexanos al 0-100 %/EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5,3 mg, rendimiento del 68 %). EM (apci) $m/z = 500,2$ (M+H).

Ejemplo 110*

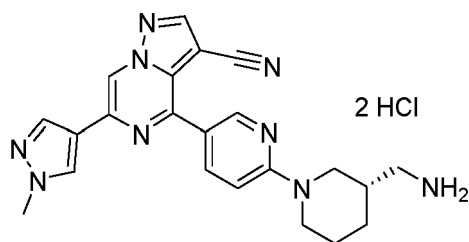


4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,1054 g, 0,3301 mmol) en DMSO (6,6 ml) se trató con piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,2644 g, 1,320 mmol) y K_2CO_3 (0,1825 g, 1,320 mmol) y después se agitó 3 d a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc al 0-100 %/Hexanos como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío, después se suspendieron en agua (para retirar el DMSO residual), se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (115,2 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) $m/z = 500,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 0,1152 g, 0,2306 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (3,1 ml) y se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,23 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con Na_2CO_3 saturado. Los extractos acuosos se extrajeron con DCM (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 22 %). EM (apci) $m/z = 400,2$ (M+H).

Ejemplo 111*

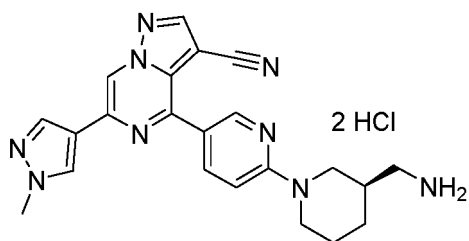


diclorhidrato de (S)-4-(6-(3-(aminometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (S)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,1007 g, 0,3154 mmol) en DMSO (6,3 ml) se trató con (R)-(piperidin-3-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (0,2703 g, 1,261 mmol) y K_2CO_3 (0,1743 g, 1,261 mmol) y se agitó durante 30 min a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante 1 h antes de filtrar para proporcionar el compuesto del título (0,1527 mg, rendimiento del 94 %). EM (apci) $m/z = 514,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de (S)-4-(6-(3-(aminometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 0,1527 g, 0,2973 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (4,0 ml) y se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,30 ml, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó 4 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,1633 g, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 414,2$ (M+H).

Ejemplo 112*

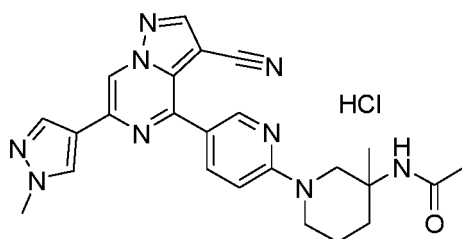


Diclorhidrato de (R)-4-(6-(3-(aminometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,1003 g, 0,3141 mmol) en DMSO (6,3 ml) se trató con (S)-(piperidin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (0,2693 g, 1,256 mmol) y $K_2CO_3(s)$ (0,1737 g, 1,256 mmol) y después se agitó 30 min a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y se agitó durante 1 h antes de filtrar para proporcionar el compuesto del título (0,1381 mg, rendimiento del 86 %). EM (apci) m/z = 514,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de (R)-4-(6-(3-(aminometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 0,1381 g, 0,2689 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (3,6 ml) y se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,27 ml, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó 4 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,1425 g, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 414,2 (M+H).

Ejemplo 113*

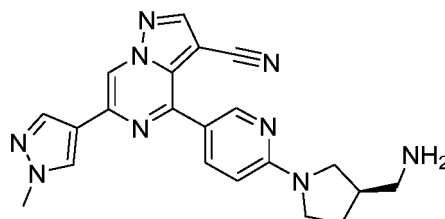


Clorhidrato de N-(1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-il)acetamida

Etapa 1: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-il)acetamida. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,0,035 g, 0,110 mmol) en DMSO (2,19 ml) se trató con 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-metilpiperidin-3-il)acetamida (**Intermedio R8**; 68,5 mg, 0,438 mmol) y $K_2CO_3(s)$ (0,0606 g, 0,438 mmol) y se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y se agitó durante 1 h antes de filtrar para proporcionar el compuesto del título (0,0432 mg, rendimiento del 87 %). EM (apci) m/z = 456,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de N-(1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-il)acetamida. Una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperidin-3-il)acetamida (Etapa 1; 0,0432 g, 0,0948 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (1,3 ml), y se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,09 ml, 0,47 mmol). La mezcla resultante se agitó 4 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,043 g, rendimiento del 75 %). EM (apci) m/z = 456,2 (M+H).

Ejemplo 114*



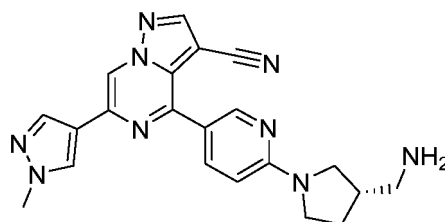
(R)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,1019 g, 0,3191 mmol) en DMSO (6,4 ml) se trató con (S)-(pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (0,2557 g, 1,277 mmol) y $K_2CO_3(s)$ (0,1767 g, 1,277 mmol) y se agitó 3 d a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc al 0-100 %/Hexanos como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío, después se suspendieron en agua (para retirar el DMSO residual), se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (67

mg, rendimiento del 42 %). EM (apci) $m/z = 500,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de (R)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 0,1019 g, 0,2040 mmol) se disolvió en CHCl_3 (2,7 ml) y se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,20 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y después se lavó con $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{ac})}$ saturado. Los extractos acuosos se extrajeron con DCM (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,7 mg, rendimiento del 7 %). EM (apci) $m/z = 400,2$ (M+H).

Ejemplo 115*

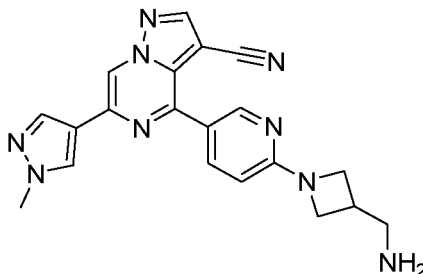


(S)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (S)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,1020 g, 0,3194 mmol) en DMSO (6,4 ml) se trató con (S)-(pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,2559 g, 1,278 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (0,1766 g, 1,278 mmol) y después se agitó 3 d a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc al 0-100 %/Hexanos como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío, después se suspendieron en agua (para retirar el DMSO residual), se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (76,7 mg, rendimiento del 48 %). EM (apci) $m/z = 500,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 0,0767 g, 0,1535 mmol) se disolvió en CHCl_3 (2,0 ml) y se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,15 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y después se lavó con $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{ac})}$ saturado. Los extractos acuosos se extrajeron con DCM (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (18,9 mg, rendimiento del 31 %). EM (apci) $m/z = 400,2$ (M+H).

Ejemplo 116*



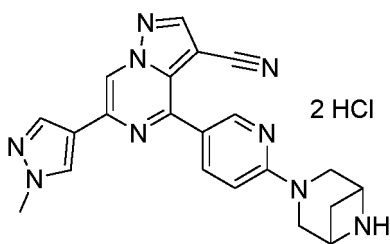
4-(6-(3-(aminometil)azetidín-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de ((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)azetidín-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 0,1014 g, 0,3176 mmol) en DMSO (6,4 ml) se trató con (azetidín-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,2366 g, 1,270 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (0,1756 g, 1,270 mmol) y se agitó 3 d a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc al 0-100 %/Hexanos como eluyente de gradiente). Las fracciones

que contenían el producto deseado se concentraron al vacío, después se suspendieron en agua (para retirar el DMSO residual), se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (97,1 mg, rendimiento del 63 %). EM (apci) m/z = 486,3 (M+H).

- 5 Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3-(aminometil)azetidín-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de ((1-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)azetidín-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 97 mg, 0,2 mmol) se disolvió en CHCl_3 (2,9 ml) y se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,21 ml, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac})$ saturado. Los extractos acuosos se extrajeron con DCM
- 10 (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (82,6 mg, rendimiento del 13 %). EM (apci) m/z = 386,2 (M+H).

Ejemplo 117*

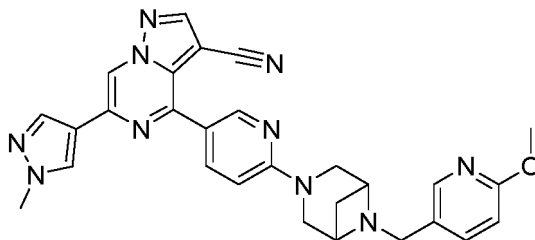


- 15 diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

- 20 Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. En un recipiente a presión, una mezcla de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P2**; 0,045 g, 0,17 mmol) y ácido (6-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico (**Intermedio R11**; 0,06 g, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac})$ 2 N (0,75 ml, 1,0 mmol) se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0,005 mmol) y se roció con $\text{N}_2(\text{g})$
- 25 durante 15 min. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (3 ml) y DCM (8 ml), después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM adicional (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en Et_2O (20 ml) y la suspensión se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos se
- 30 disolvieron en DCM para purificarlos mediante cromatografía de sílice (usando EtOAc al 50-100 %/Hexanos como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 35 %). EM (apci) m/z = 498,2 (M+H).

- 35 Etapa 2: Preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 30 mg, 0,060 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 5 M en iPrOH (0,1 ml, 0,30 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (33 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 398,2 (M+H).

40 Ejemplo 118



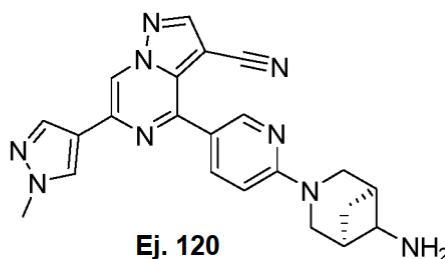
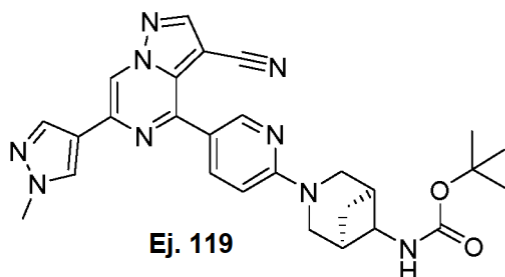
- 45 4-(6-(6-(6-methoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo

- Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 117**; 30 mg, 0,064 mmol) en DMA (1 ml) se trató secuencialmente con
- 50 6-metoxinicotinaldehído (13 mg, 0,096 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (20 mg, 0,096 mmol). Después de agitar la mezcla

durante 3 d a temperatura ambiente, se introdujeron 6-metoxinicotinaldehído (8,7 mg, 0,064 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (13,3 mg, 0,064 mmol) adicionales junto con TEA (30 μl , 0,41 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta la finalización mediante CLEM, momento en el que la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó primero mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 20-80 %/agua como eluyente de gradiente) y después mediante cromatografía de sílice (usando MeOH al 0-25 %/EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,3 mg, rendimiento del 4 %). EM (apci) $m/z = 519,0$ (M+H).

Ejemplos 119* y 120*

((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (Ej. 119) y 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (Ej. 120)

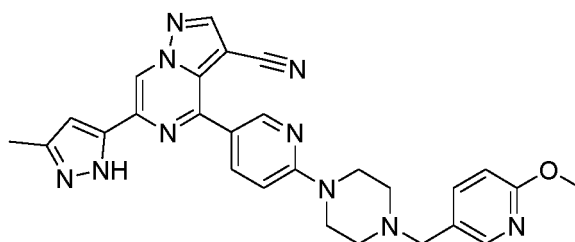


Una suspensión de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 30 mg, 0,094 mmol), ((1R,5S,6r)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (24 mg, 0,11 mmol) y $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (153 mg, 0,47 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agitó durante la noche a 90 °C en un recipiente a presión sellado. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en $\text{NaOH}(\text{ac})$ 2 N (2 ml) y se extrajo en una frita de PS con iPrOH al 10 % en DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar los compuestos del título:

Pico 2: **Ejemplo 119**: ((1R,SS,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (15 mg, rendimiento del 31 %). EM (apci) $m/z = 512,2$ (M+H).

Pico 1: **Ejemplo 120**: 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (17 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) $m/z = 412,2$ (M+H).

Ejemplo 121



4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 6-bromo-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbonitrilo (**Intermedio P9**; 58 mg, 0,11 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,029 g, 0,14 mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac})$ 2 M (0,13 ml, 0,25 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0,011 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (1,1 ml). La mezcla resultante se roció con $\text{Ar}(\text{g})$ durante 15 min, después se cerró herméticamente y se agitó durante la noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 0-60 %/agua como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se suspendió en DCM y se lavó con $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{s})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 29 %). EM (apci) $m/z = 507,3$ (M+H).

Abreviaturas:

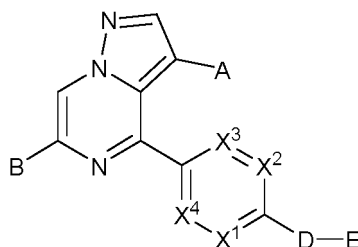
ACN	Acetonitrilo
Boc-anhídrido	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
Cu(OAc) ₂	Diacetato de cobre
d	día, días
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
Agua DI	Agua desionizada
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC-HCl	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	Dietil éter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eq	equivalente
h	hora, horas
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de 1-óxido de 3-[bis(dimetilamino)metililol]-3H-benzotriazol o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOAc	Ácido acético
iPrOH	Isopropanol
<i>i</i> -PrMgCl	Cloruro de isopropil magnesio
KOAc	Acetato de potasio
CLEM	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeOH	Metanol
Me ₄ N(AcO) ₃ BH	Triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio
min	minuto, minutos
MSH	O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
NCS	N-Clorosuccinimida
NBS	N-Bromosuccinimida
NIS	N-Yodosuccinimida
NaBH(AcO) ₃	Triacetoxiborohidruro de sodio
NH ₄ OAc	Acetato de amonio
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
PdCl ₂ (dppf)•CH ₂ Cl ₂	Complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) y diclorometano
PPTS	<i>p</i> -Toluenosulfonato de piridinio
Frita de PS	"Separadores de fases Isolute" de Biotage®
Papel de PS	Papel de filtro para separadores de fases tratado con silicona Whatman®
Disco de PVDF (0,45 µm)	membrana de difluoruro de polivinilideno con un tamaño de poro de 0,45 micrómetros
ta	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina

(continuación)

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Trifosgeno	carbonato de (bis(triclorometilo)
X-Fos	diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X¹ es N;
X² es CH;
X³ es CH;
X⁴ es CH;
A es H, Cl o CN;
B es hetAr¹;

hetAr¹ es pirazolo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (alquil C1-C6-SO₂)alquil C1-C6-, hetCic^a y hetCic^aalquilo C1-C6;

hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, di(alquil C1-C3)NCH₂C(=O)-, (alcoxi C1-C6)C(=O)- o (alcoxi C1-C6)CH₂C(=O)-;

D es hetCic¹ o hetCic²;

hetCic¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C3 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), y OH, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con un grupo oxo;

hetCic² es un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C3;

E es

(i) (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con R'R "N- o R'R "NC_H2- en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C6,

(r) hetCic⁴C(=O)-,

(z) Ar²(alquil C1-C6)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, (R^eR^fN)alquil C1-C3- y R^eR^fN- en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, (oo) hetAr²alquil C1-C6-,

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), CN, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y R^rRⁱN- en donde R^r y Rⁱ son independientemente H o alquilo C1-C6;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo (C3-C6), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, CN, OH y R^rRⁱN-, en donde R^r y Rⁱ son independientemente H o alquilo C1-C3;

hetCic⁴ es (a) un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados

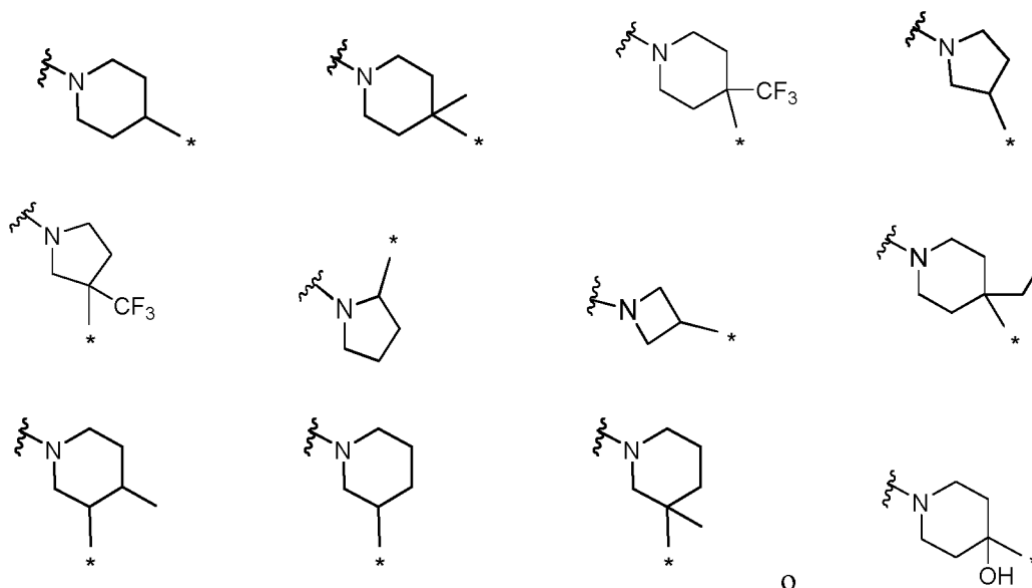
independientemente entre N, O y S, en donde dicho S está opcionalmente oxidado a SO₂, (b) un anillo heterocíclico con puente de 7-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, (c) un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 6-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes alquilo C1-C6, o (d) un anillo heterocíclico espirocíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde cada uno de dichos anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, cicloalquilo (C3-C6), (alquil C1-C6)C(=O)-, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, y fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6;

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde E es $\text{Ar}^2(\text{alquil C1-C6})\text{C}(=\text{O})$ - en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}$ - y $(\text{R}^e\text{R}^f)\text{alquil C1-C3-}$, en donde R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, o dicha porción alquilo está sustituida con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde E es (alquil C1-C6)C(=O)-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno a tres fluoros, o dicha porción alquilo está sustituida con R'R "N- o R'R "NCH₂- en donde R' y R" son independientemente H o alquilo C1-C6.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es hetCic¹.

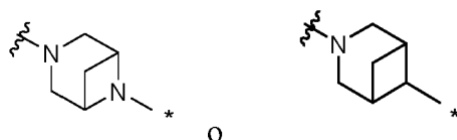
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde hetCic¹ es



donde el asterisco indica el punto de unión al grupo E y la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 .

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es hetCic².

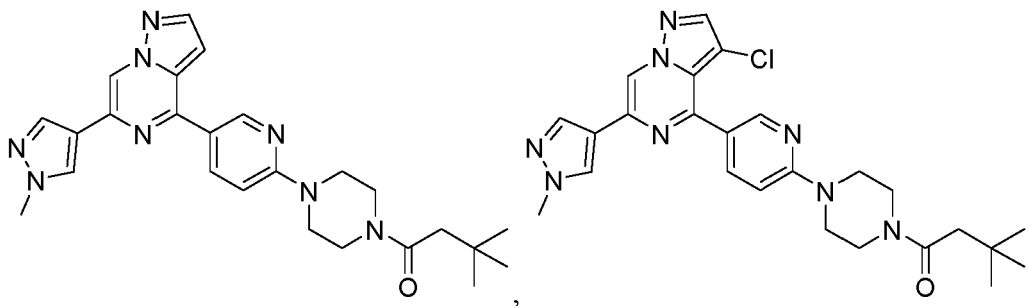
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde hetCic^2 es



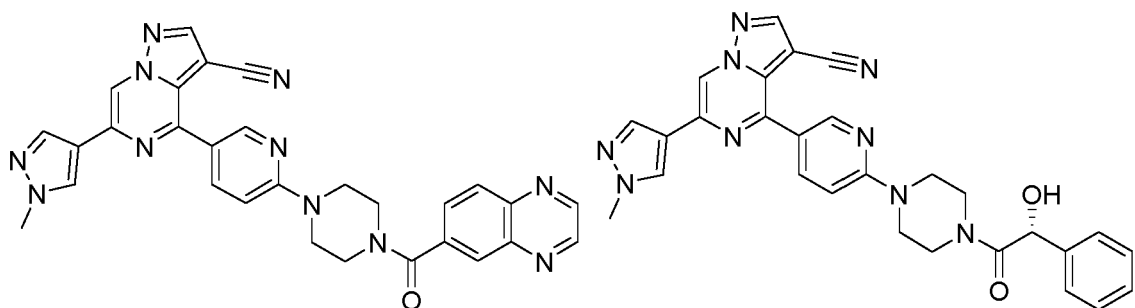
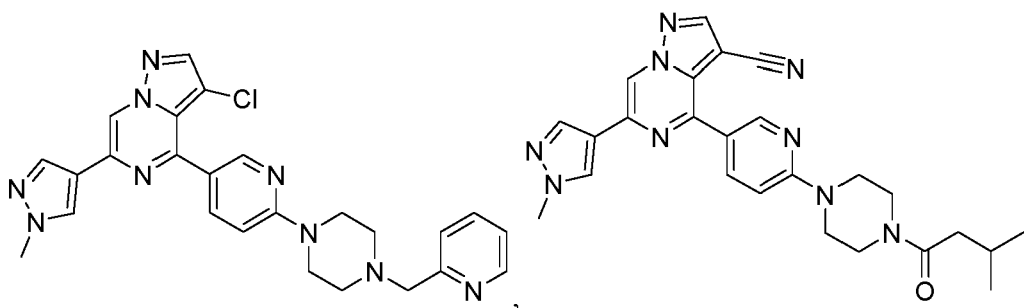
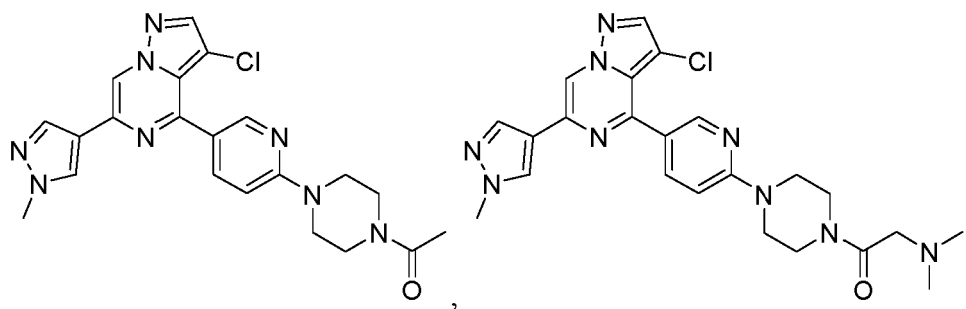
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde hetAr¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros).

5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A es CN.

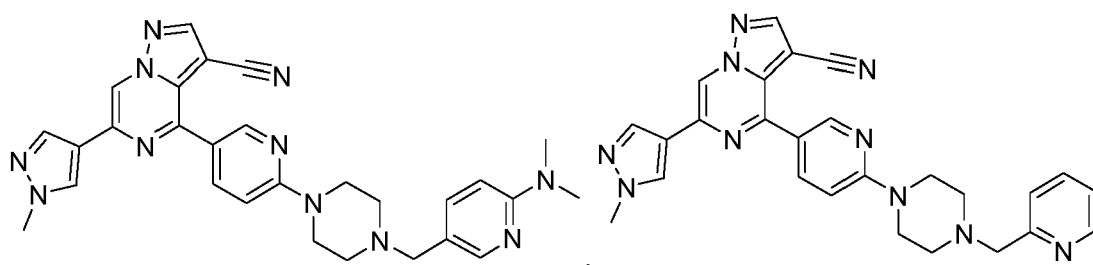
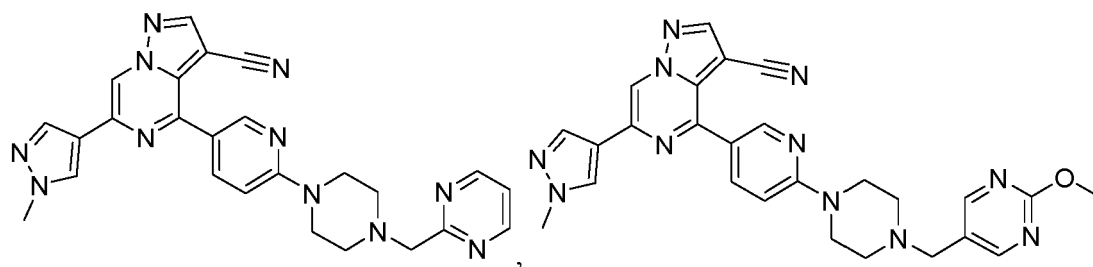
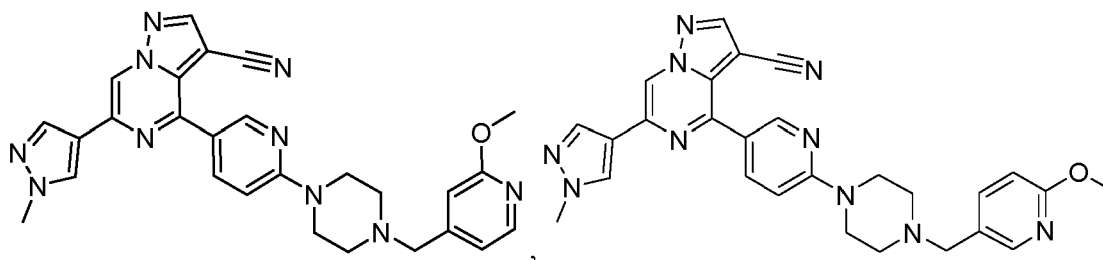
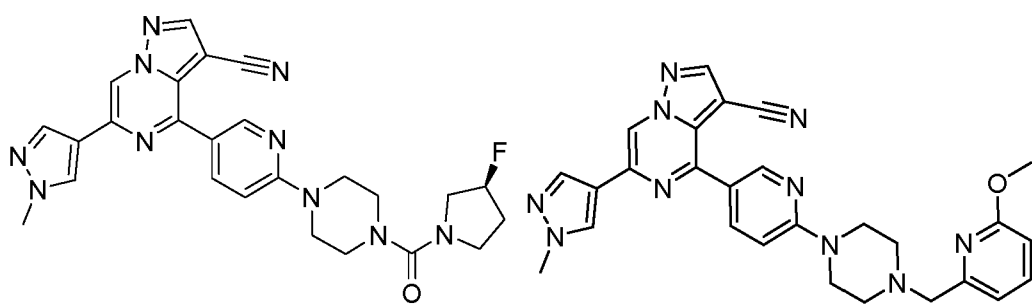
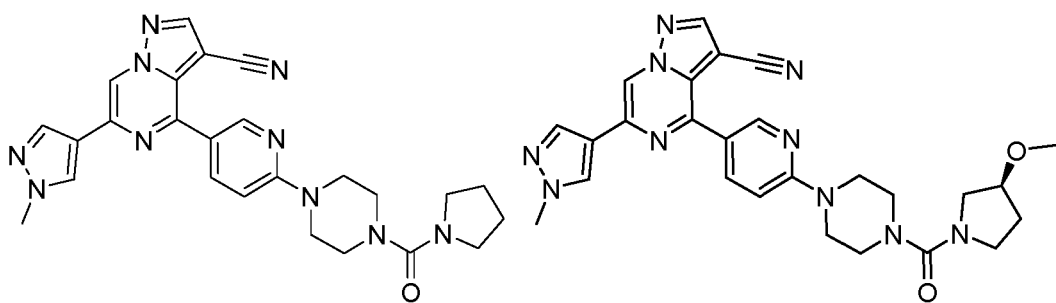
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

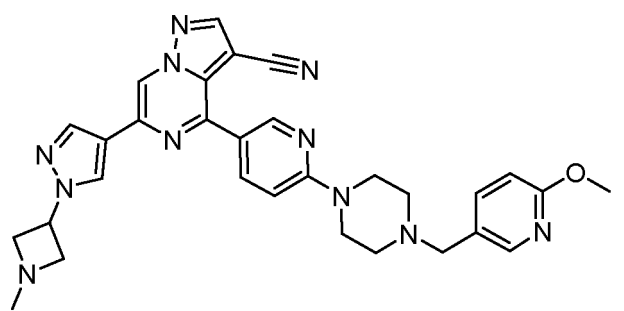
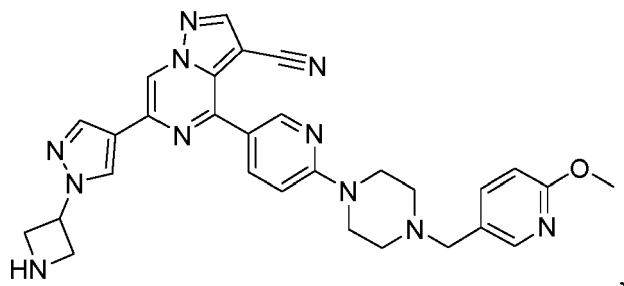
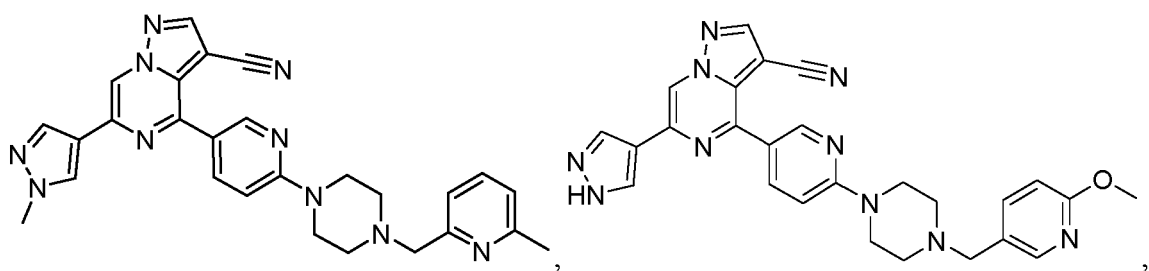


10

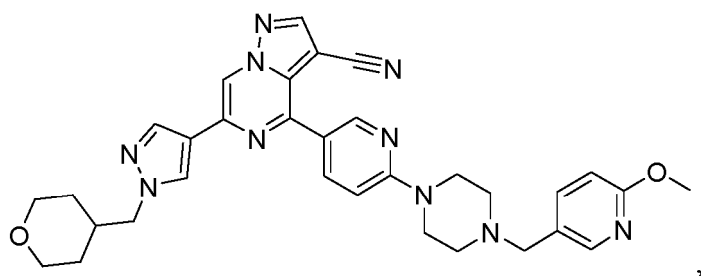
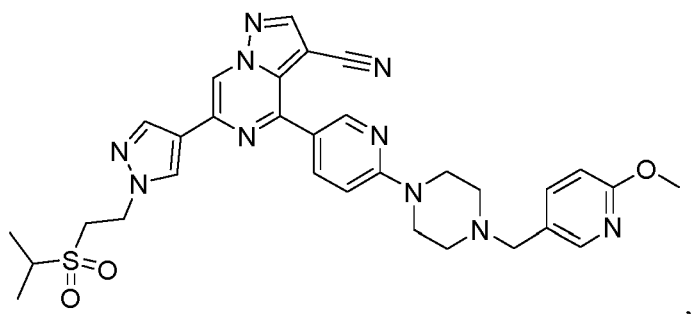


15

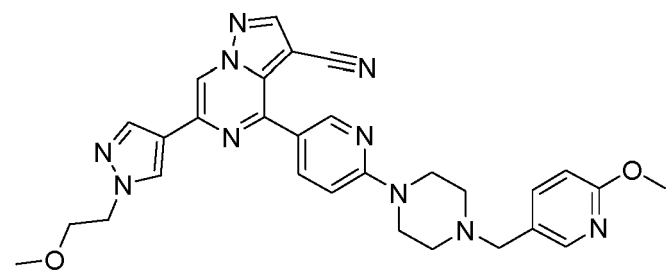
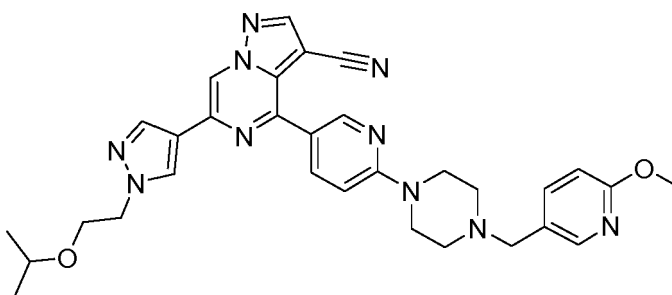
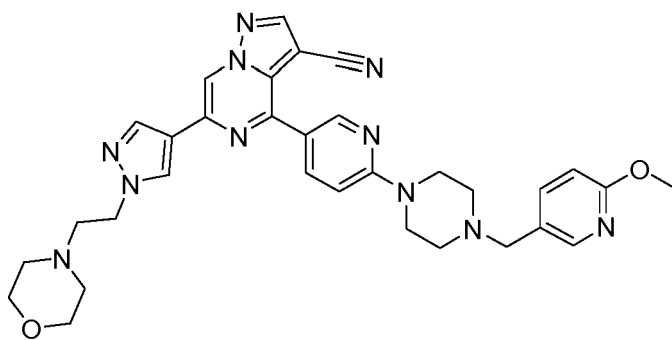




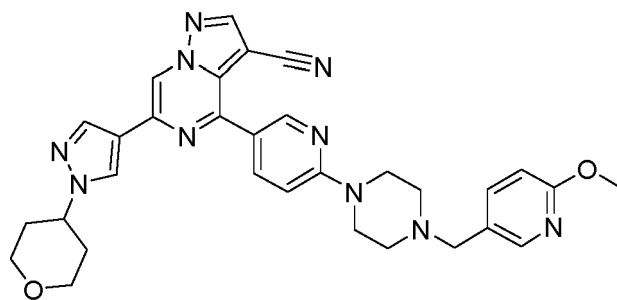
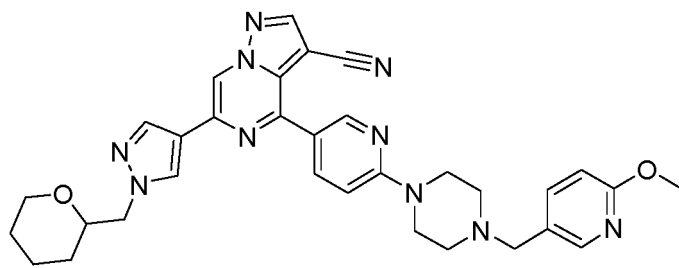
5



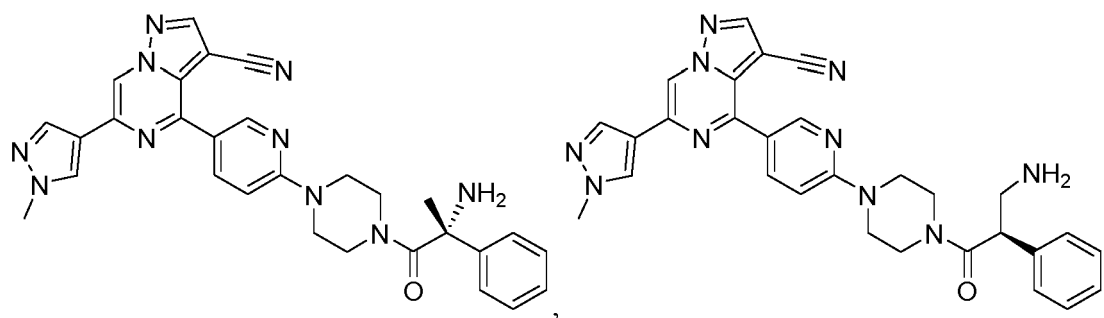
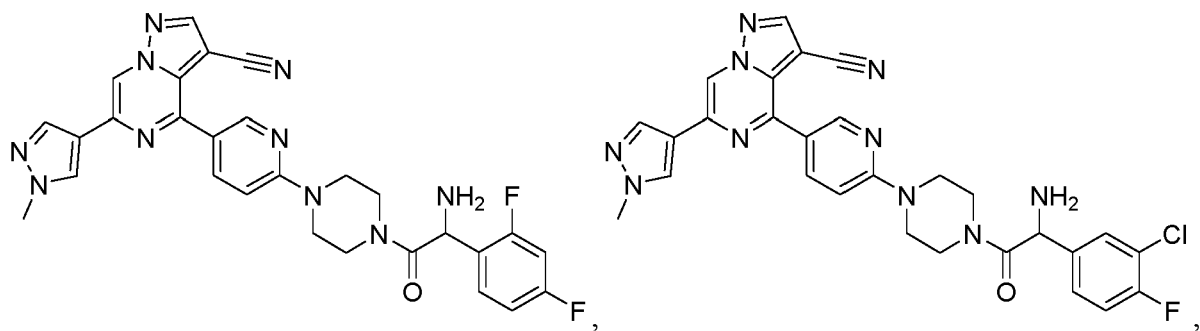
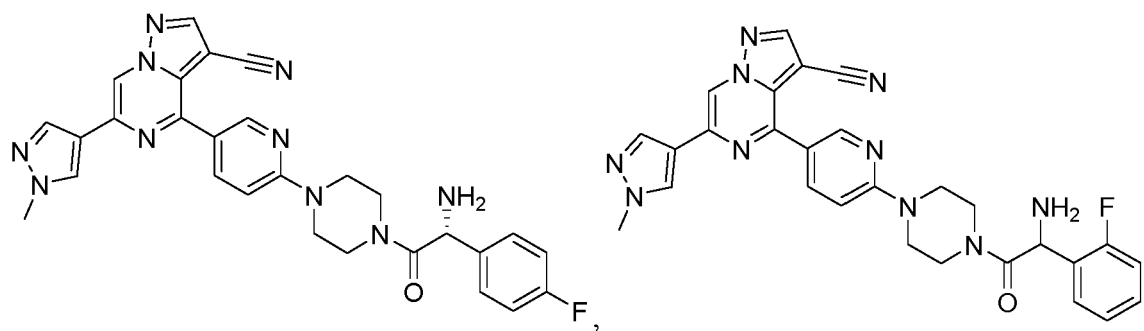
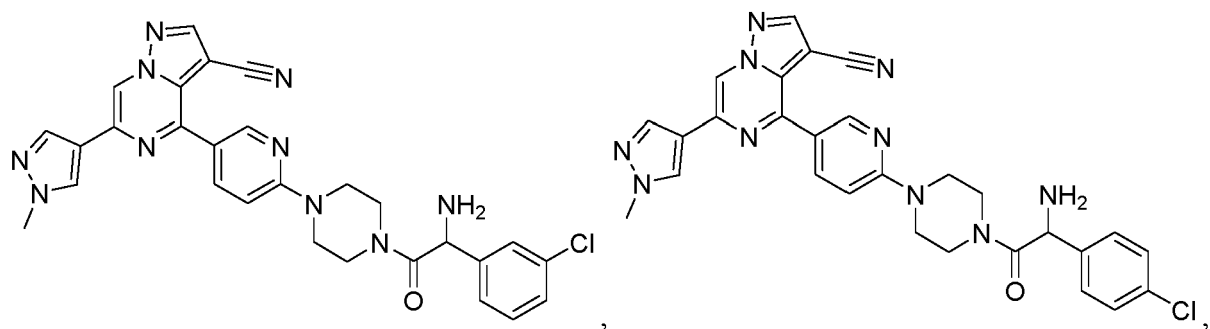
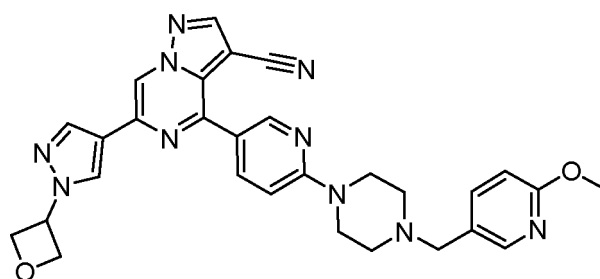
10



5

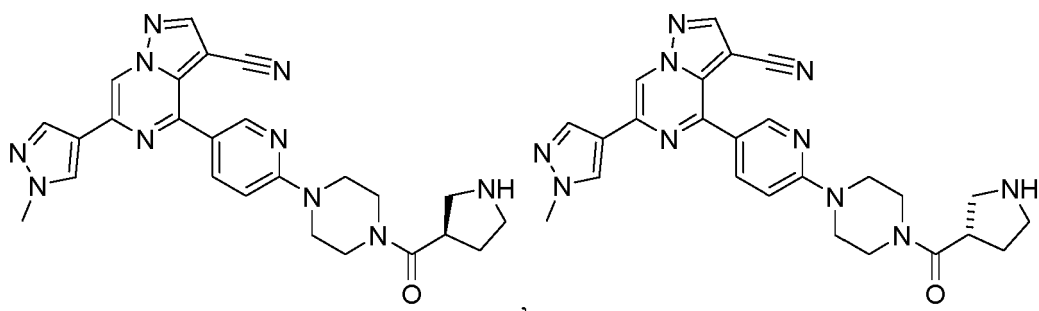
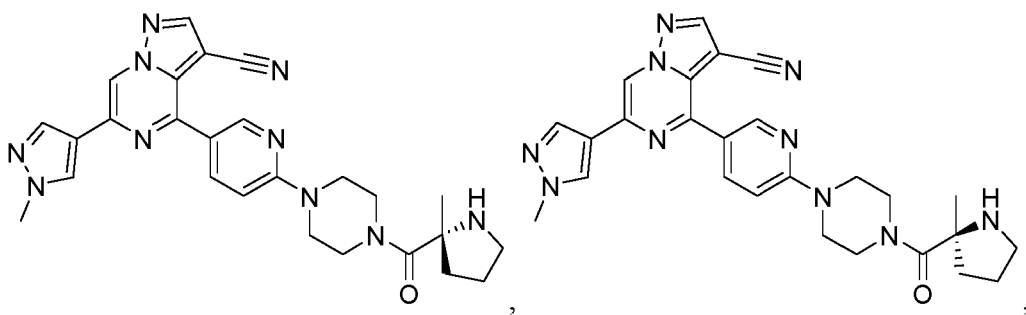
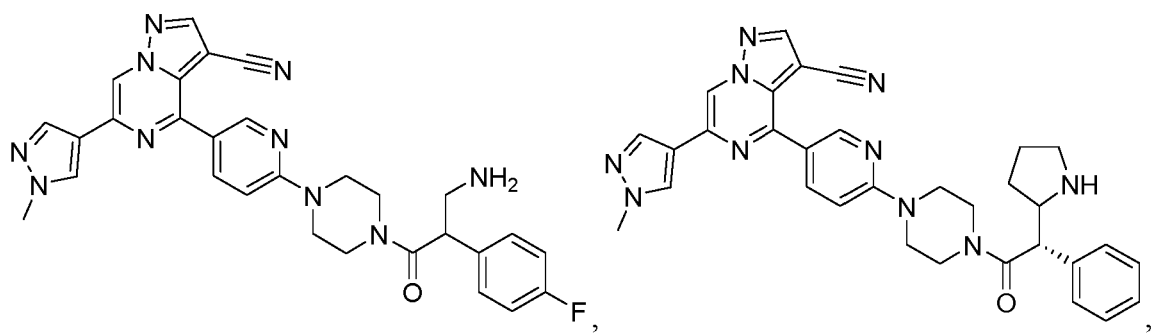


10

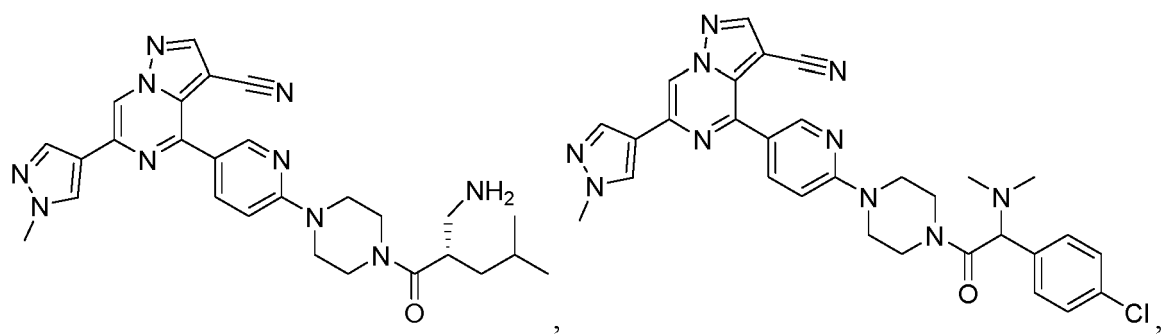
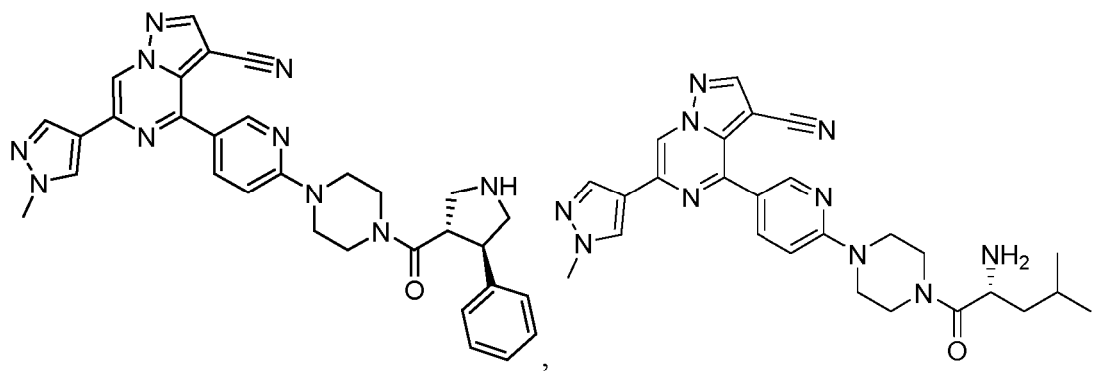


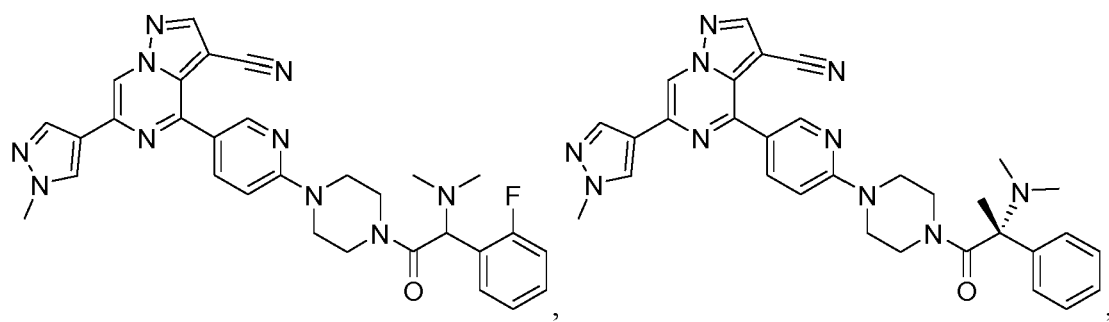
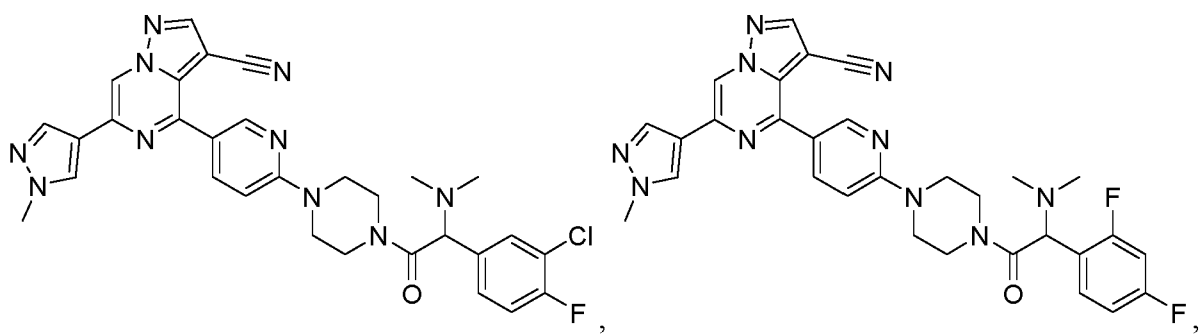
5

10

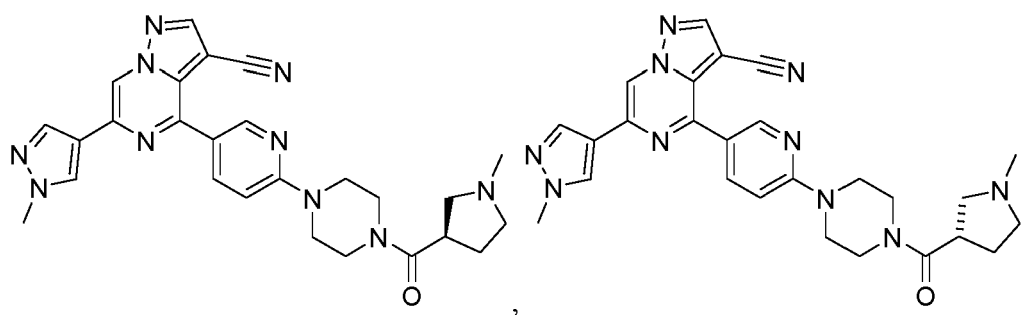
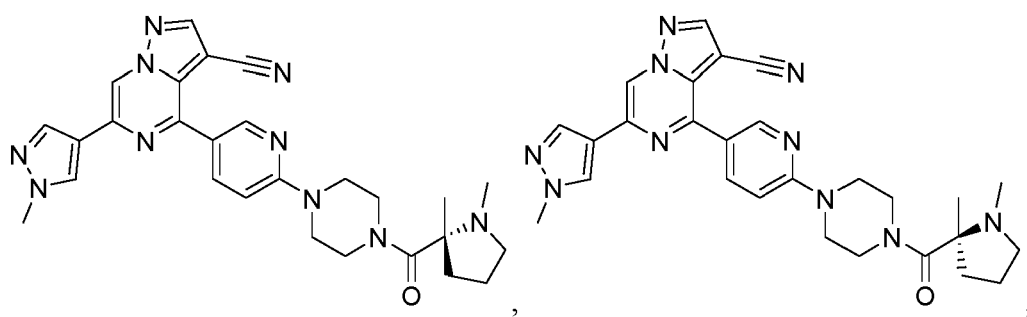
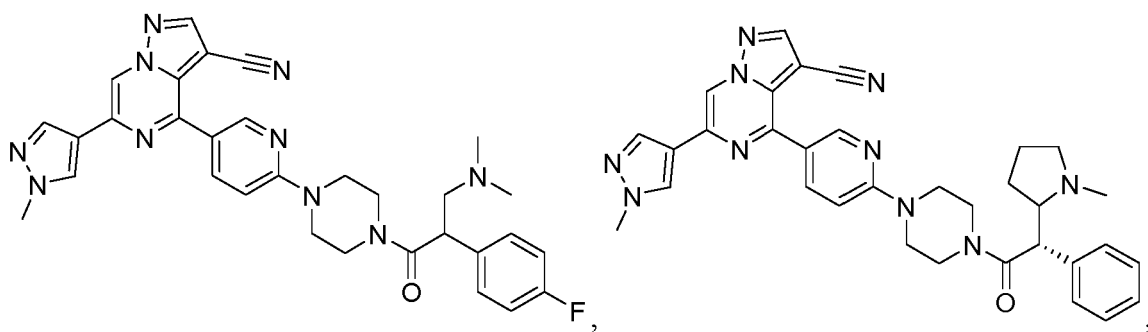


5

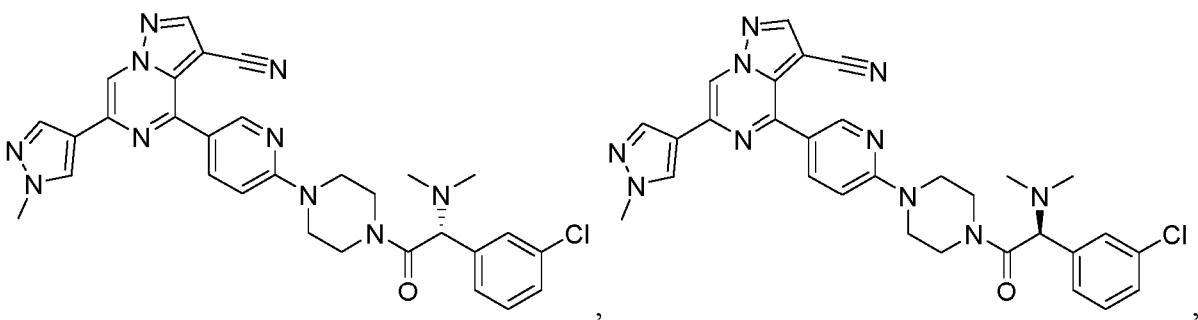
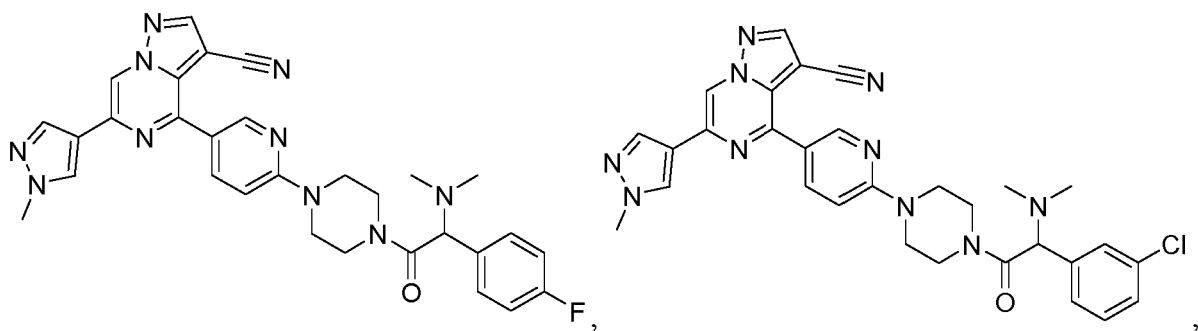
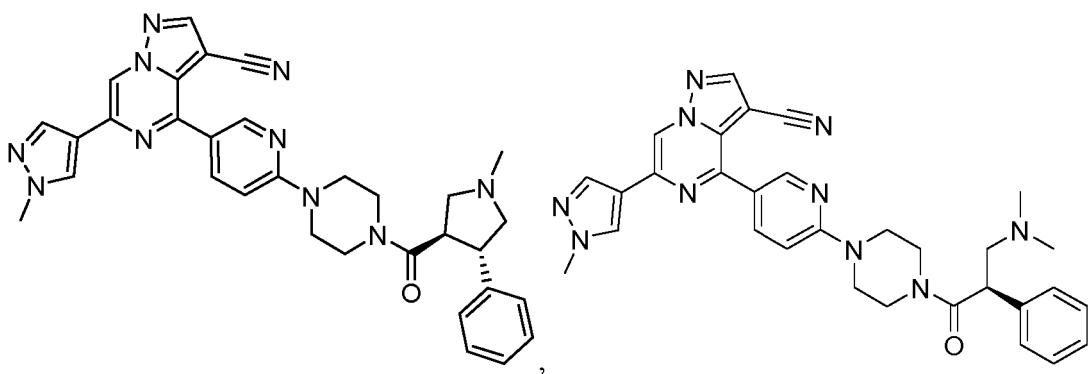
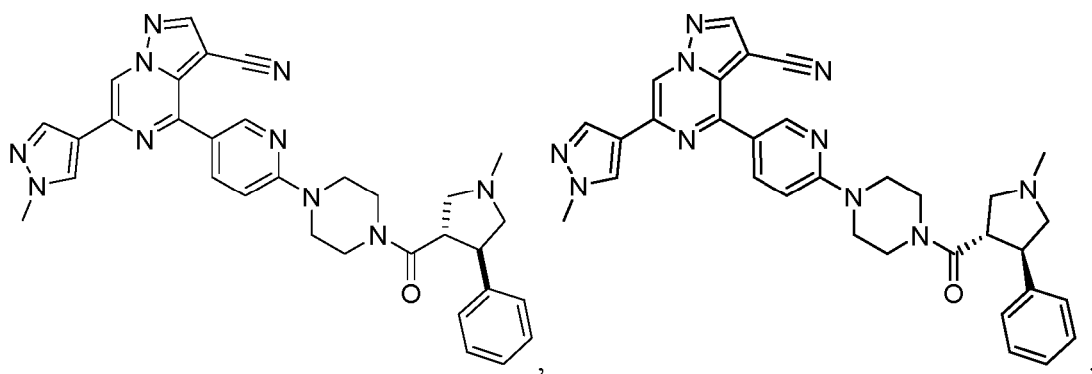




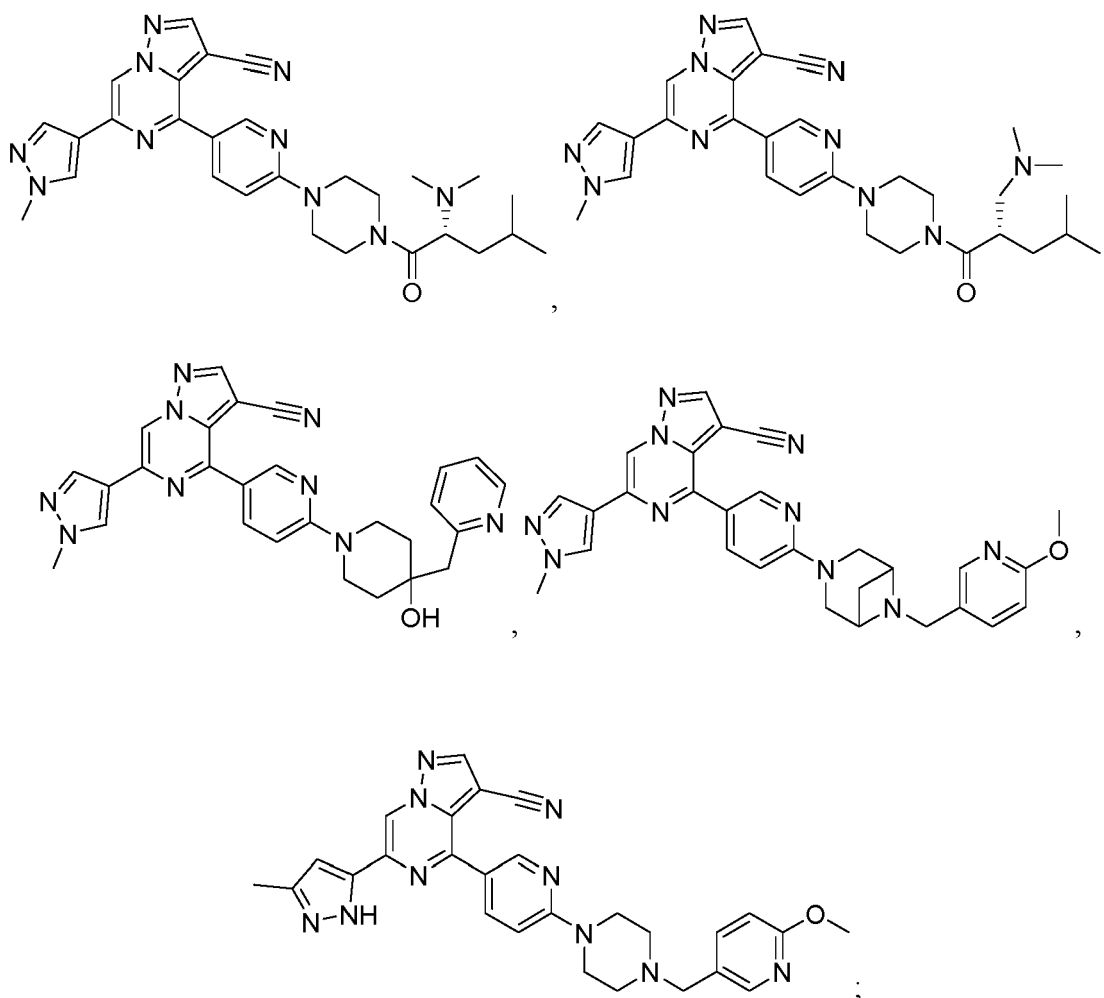
5



10



5



5 y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un paciente.

13.

El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una desregulación en un gen de RET, una proteína cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

20

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la desregulación en un gen de RET, una proteína cinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una o más mutaciones puntuales en el gen de RET.

25

15. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde el cáncer asociado a RET se selecciona entre el grupo que consiste en: cáncer de pulmón, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado resistente, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales papilares, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello del útero.

30

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el cáncer de pulmón es un cáncer de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de tiroides.

35

17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma de

pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinomas de células de pulmón de bronquiolos o adenocarcinoma de pulmón.

- 5 18. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-17, en donde el compuesto se formula para la administración oral.