

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 949 265**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2018** **PCT/US2018/055255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2019** **WO19075092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2018** **E 18796238 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2023** **EP 3694853**

54 Título: **Proceso de preparación de 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**

30 Prioridad:

10.10.2017 US 201762570565 P

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

27.09.2023

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
LOXO ONCOLOGY, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

EARY, CHARLES TODD;
SPENCER, STACEY;
CRANE, ZACK;
CHANDO, KATELYN;
ASSELIN, SYLVIE;
LIU, WEIDONG;
WELCH, MIKE;
COOK, ADAM;
KOLAKOWSKI, GABRIELLE R.;
METCALF, ANDREW T.;
MORENO, DAVID A. y
TANG, TONY P.

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 949 265 T3

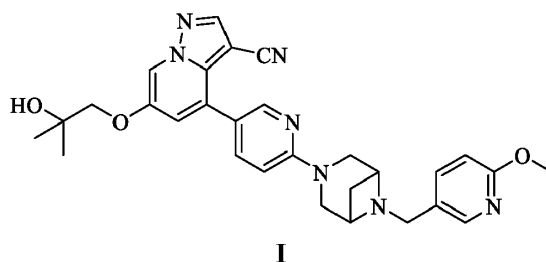
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso de preparación de 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

Campo técnico

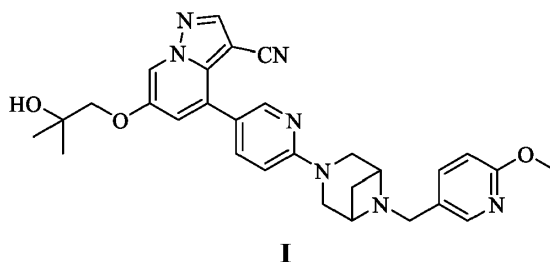
- 5 En el presente documento se proporcionan procesos e intermedios útiles para la preparación de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes

- 10 El compuesto de fórmula I

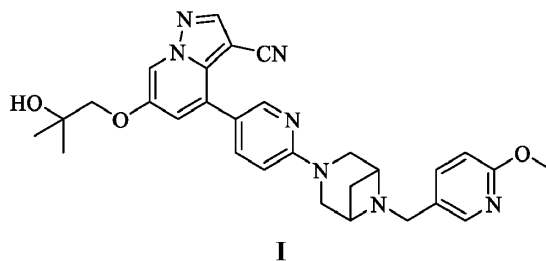


- 15 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, presenta de la cinasa reordenada durante la transfección ("rearranged during transfection", RET). Se remite al documento WO2017/011766.

Existe la necesidad de procedimientos sintéticos alternativos para la preparación del compuesto de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Tales procedimientos sintéticos alternativos se proporcionan en el presente documento.

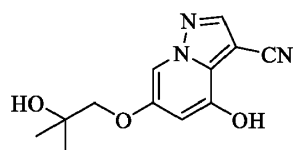
Sumario

- 20 El presente documento proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



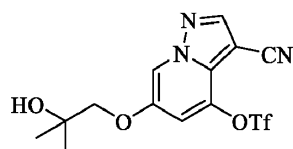
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el proceso comprende:

tratar un compuesto de fórmula **35**



35

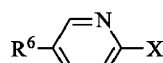
o una sal del mismo con un primer reactivo de triflación para formar un compuesto de fórmula 36



36

o una sal del mismo; y

5 tratar el compuesto de fórmula 36 o una sal del mismo con un compuesto de fórmula 12

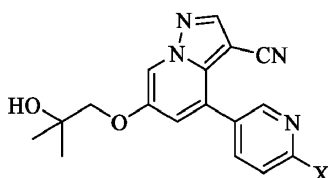


12

o una sal del mismo, en la que X representa un halógeno o un sulfonato y R⁶ representa un ácido borónico o un éster con el átomo de boro como punto de unión al anillo de piridina del compuesto 12, en presencia de un tercer catalizador que comprende un metal para formar el compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo; y

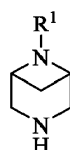
10

tratar un compuesto de fórmula 13



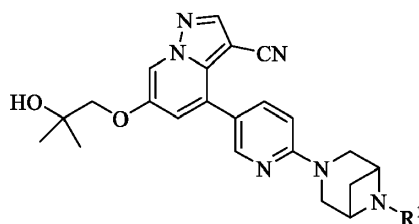
13

o una sal del mismo, en el que X representa un halógeno o un sulfonato, con un compuesto de fórmula 14



14

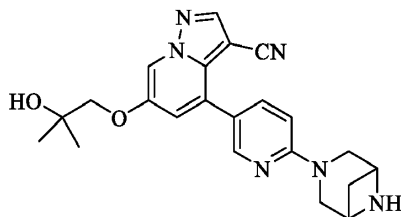
15 o una sal del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amina, para formar el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo; y



15

tratar un compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amina, con un agente desprotector para formar el compuesto de fórmula 16 o una sal del mismo; y

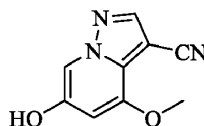
tratar un compuesto de fórmula **16**



o una sal del mismo con 6-metoxinicotinaldehído y un agente reductor para formar el compuesto de fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

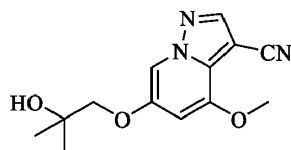
- 5 En algunas realizaciones, el proceso para preparar un compuesto de fórmula **I** comprende además preparar el compuesto de fórmula **35** o una sal del mismo, comprendiendo el proceso:

tratar un compuesto de fórmula **33**



33

- 10 o una sal del mismo con 2,2-dimetiloxirano en presencia de una tercera base fuerte para formar el compuesto de fórmula **34**



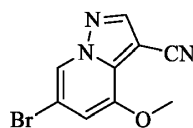
34

o una sal del mismo; y

tratar el compuesto de fórmula **34** o una sal del mismo con un primer agente desalquilante para formar el compuesto de fórmula **35** o una sal del mismo.

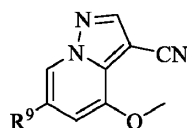
- 15 En algunas realizaciones, el proceso para preparar un compuesto de fórmula **I** comprende además preparar el compuesto de fórmula **33** o una sal del mismo, comprendiendo el proceso:

tratar un compuesto de fórmula **A**



A

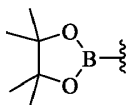
- 20 o una sal del mismo con un segundo ácido diborónico o éster en presencia de un cuarto catalizador que comprende un metal para formar un compuesto de fórmula **32**



o una sal del mismo, en la que R⁹ representa un ácido borónico o éster con el átomo de boro como punto de unión al anillo de pirazolopiridina del compuesto **32** o una sal del mismo; y

- 25 tratar el compuesto de fórmula **32** o una sal del mismo con un primer oxidante para formar el compuesto de fórmula **33** o una sal del mismo.

- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en un borohidruro de metal alcalino, un compuesto de hidracina, ácido cítrico, una sal de ácido cítrico, ácido succínico, una sal de ácido succínico, ácido ascórbico y una sal de ácido ascórbico. En algunas realizaciones, el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en un borohidruro de sodio, un borohidruro de litio, un borohidruro de níquel y un borohidruro de potasio. En algunas realizaciones, el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio ("sodium triacetoxy borohydride", STAB).
- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, el agente desprotector se selecciona del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de acetilo, tricloruro de aluminio y trifluoruro de boro. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido sulfúrico.
- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, X es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en F, Br, Cl e I. En algunas realizaciones, X es F. En algunas realizaciones, X es un sulfonato seleccionado del grupo que consiste en triflato, mesilato y tosilato.
- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, R¹ es un grupo protector de amina seleccionado del grupo que consiste en formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benzoilo, carbamato, benciloxycarbonilo, p-metoxibencilcarbonilo, terc-butiloxycarbonilo (Boc), trimetilsililo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, nitroveratriloxycarbonilo, p-metoxibencilo y tosilato. En algunas realizaciones, R¹ es terc-butiloxycarbonilo (Boc).
- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, el primer reactivo de triflación se selecciona del grupo que consiste en N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), N-(5-cloro-2-piridil)triflimida, N-(2-piridil)triflimida, anhídrido trifluorometanosulfónico, un triflato de trialquilsililo y un triflato de trialquilestanilo. En algunas realizaciones, el primer reactivo de triflación es N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).
- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, el metal del tercer catalizador se selecciona del grupo que consiste en níquel, paladio y platino. En algunas realizaciones, el tercer catalizador es un catalizador de paladio seleccionado del grupo que consiste en Pd(dba)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, PdCl₂[(Pet₃)₂], Pd(DIFOS)₂, PdCl₂(Bipi), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)]₂, PdCl₂[P(o-Tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-Tol)₃, Pd₂(dba)/P(furil)₃, PdCl₂[P(furil)₃]₂, PdCl₂(PMePh₂)₂, PdCl₂[P(4-F-Ph)₃]₂, PdCl₂[P(C₆F₅)₃]₂, PdCl₂[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂ y PdCl₂[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂. En algunas realizaciones, el tercer catalizador es Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂.
- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, la tercera base fuerte se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio e hidróxido de bario. En algunas realizaciones, la tercera base fuerte es hidróxido de sodio.
- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, R⁶ es un éster de pinacol del ácido borónico representado por la fórmula:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo de piridina del compuesto **12**.

- En algunas realizaciones del proceso para preparar un compuesto de fórmula I proporcionado en el presente documento, el proceso comprende además mezclar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.
- A menos que se defina de otro modo, todos los términos y las expresiones técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente los expertos en la materia a la que pertenece esta invención. En el presente documento se describen procedimientos y materiales para su uso en la presente invención; también pueden utilizarse otros procedimientos y materiales adecuados conocidos en la técnica. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones.

Otras características y ventajas de la invención se desprenderán de la siguiente descripción detallada y de las figuras, así como de las reivindicaciones.

50 Descripción detallada

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, una "base fuerte" se refiere a un compuesto químico básico que es capaz de desprotonar ácidos débiles en una reacción de ácido-base. Los ejemplos de bases fuertes incluyen, entre otros, hidróxidos, alcóxidos y amoníaco. Los ejemplos habituales de bases fuertes son los hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, NaOH. Algunas bases fuertes incluso son capaces de desprotonar grupos C-H muy débilmente ácidos en ausencia de agua. Las bases fuertes incluyen, entre otras, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio, hidróxido de litio e hidróxido de rubidio. En algunas realizaciones, se utiliza NaOH como base fuerte. En algunas realizaciones, se utiliza hidróxido de potasio como base fuerte.

Una "base no nucleófila", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una base que no actuará como nucleófilo, es decir, una base que no donará un par de electrones a un electrófilo para formar un enlace químico en relación con una reacción. Normalmente, las bases no nucleófilas son voluminosas y están estéricamente impedidas, de modo que los protones pueden unirse al centro básico, pero se impide la alquilación y la complejación. Los ejemplos de bases no nucleófilas incluyen, entre otras, aminas y heterociclos nitrogenados, tales como trietilamina y piridina, amidinas, compuestos de litio y fosfacenos. Otros ejemplos de bases no nucleófilas son el hidruro de sodio y el hidruro de potasio.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina. Dichos grupos protectores de aminas incluyen los enumerados en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York (1981), y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, vol. 3", Academic Press, Nueva York (1981). Puede utilizarse cualquier grupo protector de amina conocido en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, entre otros, los siguientes: (1) tipos de acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) tipos de carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamato alifático, tales como terc-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) tipos de alquilcarbamato cíclico, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilanos, tales como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y tipos de trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

La expresión "agente desprotector", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un reactivo o sistema de reactivos (uno o más reactivos y un disolvente) útil para retirar un grupo protector. Los agentes desprotectores pueden ser ácidos, bases o agentes reductores. Por ejemplo, la eliminación del grupo bencilo (Bn) puede realizarse por reducción (hidrogenólisis), mientras que la eliminación de los carbamatos (por ejemplo, el grupo Boc) puede llevarse a cabo mediante el uso de ácidos (por ejemplo, HCl, TFA, H₂SO₄, etc.), opcionalmente con calentamiento suave.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente reductor" se refiere genéricamente a cualquier especie capaz de reducir otra especie mientras ella misma se oxida. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente oxidante" o el término "oxidante" se refiere genéricamente a cualquier especie capaz de oxidar otra especie mientras ella misma se reduce.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "reactivo de triflación" se refiere a un compuesto que es útil en una reacción en la que un grupo triflato se une a un grupo hidroxilo para formar un éster triflato. El agente de triflación es la fuente del grupo trifluoroacetilo. Los reactivos de triflación incluyen, entre otros, triflatos de trialquilsililo, triflatos de trialquilestanilo, anhídrido triflico (anhídrido trifluorometanosulfónico), N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (PhNTf₂), N-(5-cloro-2-piridil)triflimida y N-(2-piridil)triflimida.

Un "derivado del acrilonitrilo", tal como se utiliza en el presente documento, es un compuesto derivado del acrilonitrilo, que tiene la fórmula CH₂CHCN, en la que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por otro átomo o grupo. Un ejemplo de derivado del acrilonitrilo es el 2-cloroacrilonitrilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno del acrilonitrilo se ha sustituido por un átomo de cloro.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "diluido", cuando se emplea con respecto a una solución ácida, se refiere a una solución que tiene una concentración de ácido inferior a aproximadamente 0,1 N.

Los términos "hidrógeno" y "H" se utilizan indistintamente en el presente documento.

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren al flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena recta o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₆ indica que el grupo puede tener de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono. Algunos ejemplos son metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo y *n*-hexilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilamina" se refiere a una amina que contiene uno o más grupos alquilo. Una alquilamina puede ser una amina primaria, una amina secundaria o una amina terciaria. Por

ejemplo, una alquilamina secundaria es una amina que contiene dos grupos alquilo. Un ejemplo es la diisopropiletilamina.

Tal como se utilizan en el presente documento, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

- 5 Tal como se utilizan en el presente documento, los intervalos y las cantidades pueden expresarse como "aproximadamente" con respecto a un valor o un intervalo concreto. Aproximadamente también incluye la cantidad exacta. Por lo tanto, "aproximadamente 5 gramos" significa "aproximadamente 5 gramos" y también "5 gramos". También se entiende que los intervalos expresados en el presente documento incluyen números enteros dentro de los intervalos y las fracciones de los mismos. Por ejemplo, un intervalo de entre 5 gramos y 20 gramos incluye valores numéricos enteros, tales como 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 gramos, y fracciones dentro del intervalo que incluyen, entre otras, 5,25, 6,5, 8,75 y 11,95 gramos.

- 10 Tal como se utiliza en el presente documento, "opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descrito a continuación se produce o no se produce y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, una mezcla de reacción que "incluye opcionalmente un catalizador" significa que la mezcla de reacción contiene un catalizador o no lo contiene.

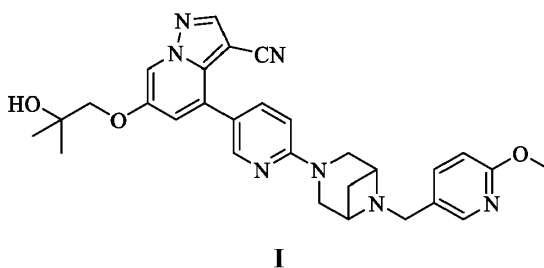
- 15 Una sal puede formarse a partir de un compuesto de cualquier manera familiar para el experto en la materia. Por consiguiente, la expresión "para formar un compuesto o una sal del mismo" incluye realizaciones en las que se forma un compuesto y la sal se forma posteriormente a partir del compuesto de una manera familiar para los expertos en la materia.

- 20 Se apreciará que ciertas características de la invención que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones distintas, también puede ser proporcionada juntas en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también puede ser proporcionada por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

- 25 Todas las combinaciones de las realizaciones relacionadas con los aspectos descritos en el presente documento se incluyen específicamente en la presente invención como si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran explícitamente de forma individual, en la medida en que dichas combinaciones incluyan aspectos posibles. Además, todas las subcombinaciones de las realizaciones contenidas dentro de los aspectos descritos en el presente documento, así como todas las subcombinaciones de las realizaciones contenidas dentro de todos los demás aspectos descritos en el presente documento, también están específicamente incluidas en la presente invención como si todas y cada una de las subcombinaciones de todas las realizaciones se enumeraran explícitamente en el presente documento.

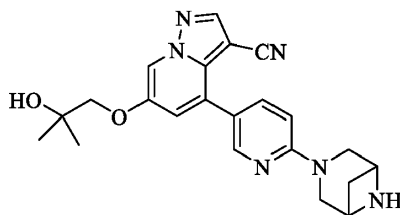
Proceso de preparación del compuesto de fórmula I

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I



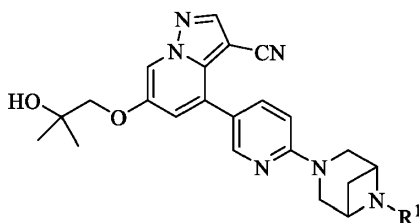
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el proceso de preparación de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende tratar un compuesto de fórmula 16



o una sal del mismo con 6-metoxinicotinaldehído y un agente reductor para formar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, el agente reductor se selecciona entre un borohidruro de metal alcalino, un compuesto de hidracina, ácido cítrico, una sal de ácido cítrico, ácido succínico, una sal de ácido succínico, ácido ascórbico y una sal de ácido ascórbico. En algunas realizaciones, el agente reductor se selecciona entre un borohidruro de sodio, un borohidruro de litio, un borohidruro de níquel y un borohidruro de potasio. En algunas realizaciones, el borohidruro de litio se selecciona entre borohidruro de litio y trietilborohidruro de litio. En algunas realizaciones, el borohidruro de sodio se selecciona entre triacetoxiborohidruro de sodio (STAB), borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. En algunas realizaciones, el agente reductor es STAB.
- 10 En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar un compuesto de fórmula 16. En algunas realizaciones, el proceso de preparación de un compuesto de fórmula 16 incluye tratar un compuesto de fórmula 15

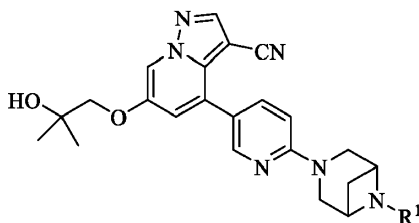


15

o una sal del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amina, con un agente desprotector para formar el compuesto de fórmula 16 o una sal del mismo.

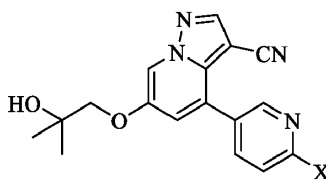
- 15 En algunas realizaciones, R¹ es un grupo protector de amina que se selecciona de formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benzoilo, carbamato, benciloxycarbonilo, p-metoxibencilcarbonilo, terc-butiloxycarbonilo (Boc), trimetilsililo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, nitroveratriloxycarbonilo, p-metoxibencilo y tosilo. En algunas realizaciones, R¹ es terc-butiloxycarbonilo (Boc).
- 20 En algunas realizaciones, el agente desprotector se selecciona entre ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de acetilo, tricloruro de aluminio y trifluoruro de boro. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido sulfúrico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido clorhídrico.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula 15



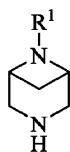
15

- 25 o una sal del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amina.
- En algunas realizaciones, el proceso de preparación de un compuesto de fórmula 15 comprende tratar un compuesto de fórmula 13



13

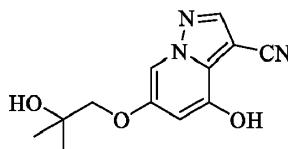
- 30 o una sal del mismo, en la que X representa un halógeno o un sulfonato, con un compuesto de fórmula 14

**14**

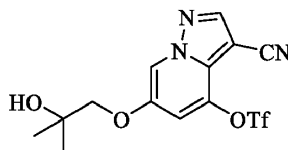
o una sal del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amina, para formar el compuesto de fórmula **15** o una sal del mismo. En algunas realizaciones, X es un halógeno. Por ejemplo, X se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En algunas realizaciones, X es F. En algunas realizaciones, X es un sulfonato. Por ejemplo, X se selecciona del grupo formado por triflato, mesilato y tosilato.

En algunas realizaciones para preparar un compuesto de fórmula **15**, R¹ es un grupo protector de amina que se selecciona de formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benzoílo, carbamato, benciloxycarbonilo, p-metoxibencilcarbonilo, terc-butiloxycarbonilo (Boc), trimetilsililo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, nitroveratriloxyarbonilo, p-metoxibencilo y tosilo. En algunas realizaciones, R¹ es terc-butiloxycarbonilo (Boc).

En algunas realizaciones, el proceso de preparación del compuesto de fórmula **13** o una sal del mismo comprende tratar un compuesto de fórmula **35**

**35**

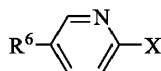
o una sal del mismo con un primer reactivo de triflación para formar un compuesto de fórmula **36**

**36**

o una sal del mismo.

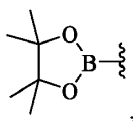
En algunas realizaciones, el primer reactivo de triflación se selecciona entre N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), N-(5-cloro-2-piridil)triflimida, N-(2-piridil)triflimida, anhídrido trifluorometanosulfónico, un triflato de trialquilsililo y un triflato de trialquilestanilo. En algunas realizaciones, el primer reactivo de triflación es N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).

En algunas realizaciones, el proceso de preparación del compuesto de fórmula **13** o una sal del mismo comprende además tratar el compuesto de fórmula **36** o una sal del mismo con un compuesto de fórmula **12**

**12**

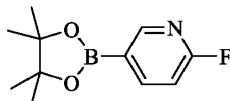
o una sal del mismo, en la que X representa un halógeno o un sulfonato y R⁶ representa un ácido borónico o un éster con el átomo de boro como punto de unión al anillo de piridina del compuesto **12**, en presencia de un tercer catalizador que comprende un metal para formar el compuesto de fórmula **13** o una sal del mismo. En algunas realizaciones, X es un halógeno o un sulfonato. Por ejemplo, X se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En algunas realizaciones, X es F. En algunas realizaciones, X es un sulfonato. Por ejemplo, X se selecciona del grupo formado por triflato, mesilato y tosilato.

En algunas realizaciones, R⁶ es un ácido borónico o un éster. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster es éster de pinacol del ácido borónico. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster está representado por la fórmula



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo de piridina del compuesto **12** o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, R⁶ es un éster de pinacol del ácido borónico y el compuesto **12** es el compuesto **12a**

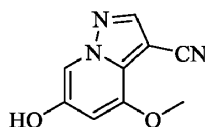


12a

5 o una sal del mismo.

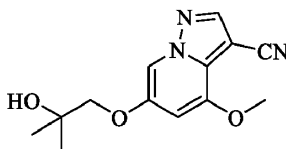
En algunas realizaciones, el tercer catalizador que comprende un metal puede ser un catalizador de níquel, un catalizador de paladio o un catalizador de platino. En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de níquel. Los ejemplos de catalizadores de níquel incluyen, entre otros, níquel Raney, catalizadores de níquel con soporte, catalizadores de níquel Ponder, aleaciones de níquel, diclorobis(tributylfosfina)níquel(II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)níquel(II), tetrakis(trifenilfosfito)níquel(0), Ni(COD)₂, Ni(PPh₃)₄, Ni(PPh₃)₂Cl₂, Ni(acac)₂, Cl₂Ni(PMe₃)₂, Cl₂Ni(PET₃)₂, Cl₂Ni(Me₂PPh)₂, Cl₂Ni(MePPh₂)₂ y Cl₂Ni(Me₂PCH₂CH₂PMe₂). En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de platino. Los ejemplos de catalizadores de platino incluyen, entre otros, complejos de platino y carbonilciclovinilmetilsiloxano, complejos de platino y diviniltetrametildisiloxano, complejos de platino y ciclovinilmetilsiloxano, complejos de platino y octanaldehído/octanol, complejos de olefina del platino, complejos de olefina del ácido cloroplatínico, catalizador de Karstedt (Pt₂[(CH₂=CH)(CH₃)₂Si₂O]₃), catalizador de Ashby (Pt₄[CH₂=CHSi(CH₃)O]₄), un catalizador de Lamoreaux (un complejo de Pt-octanal/octanol), cloruro platínico, ácido cloroplatínico, platino metálico finamente dividido ("negro de platino"), óxido de platino, platino metálico sobre carbono grafitizado, bis(acetilacetato)platino, (η⁵-ciclopentadienil)trialquilplatino, óxido de platino finamente dividido, PtO₂ ("catalizador de Adam") y hexahidrato de ácido cloroplatínico (catalizador de Speier). En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio se selecciona entre Pd(dba)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, PdCl₂(Pet₃)₂, Pd(DIFOS)₂, PdCl₂(Bipo), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)]₂, PdCl₂[P(o-Tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-Tol)₃, Pd₂(dba)/P(furil)₃, PdCl₂[P(furil)₃]₂, PdCl₂(PMePh₂)₂, PdCl₂[P(4-F-Ph)₃]₂, PdCl₂[P(C₆F₅)₃]₂, PdCl₂[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂ y PdCl₂[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂. En algunas realizaciones, el tercer catalizador que comprende un metal es Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂.

En algunas realizaciones, el proceso de preparación del compuesto de fórmula **13** comprende preparar el compuesto de fórmula **35** o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el proceso comprende tratar un compuesto de fórmula **33**



33

30 o una sal del mismo con 2,2-dimetiloxirano en presencia de una tercera base fuerte para formar el compuesto de fórmula **34**



34

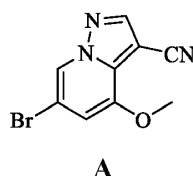
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la tercera base fuerte se selecciona entre hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio e hidróxido de bario. En algunas realizaciones, la tercera base fuerte es hidróxido de sodio.

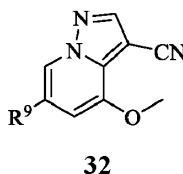
En algunas realizaciones, el proceso de preparación del compuesto de fórmula **35** o una sal del mismo comprende además tratar el compuesto de fórmula **34** o una sal del mismo con un primer agente desalquilante para formar el compuesto de fórmula **35** o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el primer agente desalquilante se selecciona entre ácidos de Lewis y reactivos nucleófilos. Los ejemplos de ácidos de Lewis adecuados incluyen, entre otros, trihaluros de boro, organoboranos, trioduros, haluros de trialquilsililo, hexafluorosilicato, trihaluros de aluminio, haluros de litio, haluros de hidrógeno, trihaluros de hierro, tetrahaluros de estaño y tetrahaluros de titanio. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis se selecciona entre tricloruro de aluminio, tribromuro de boro, trioduro de boro, yoduro de litio, bromuro de hidrógeno y yoduro de trimetilsililo ("trimethylsilyl iodide", TMSI). Los ejemplos de reactivos nucleófilos adecuados incluyen, entre otros, tiolatos y amidas, tales como diisopropilamida de litio ("lithium diisopropylamide", LDA) y amida de sodio (NaNH_2). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tiolato" se refiere a una sal de tiol o un anión tiol, que puede producirse a partir de un tiol correspondiente mediante la sustracción de un protón a través de una base. Puede utilizarse cualquier tiol para formar el tiolato, por ejemplo, cualquier alquiltiol, incluidos, entre otros, propanotioles, butanotioles, pentanotioles, hexanotioles, heptanotioles, octanotioles, nonanotioles, decanotioles, undecanotioles y dodecanotioles. En algunas realizaciones, el tiol es dodecanotiol. En algunas realizaciones, la base utilizada para formar el tiolato es una base fuerte, tal como un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio e hidróxido de bario. En algunas realizaciones, la base fuerte es hidróxido de sodio. En algunas realizaciones, el primer agente desalquilante es un tiolato generado utilizando dodecanotiol e hidróxido de sodio.

En algunas realizaciones, el proceso de preparación del compuesto de fórmula **13** comprende además preparar el compuesto de fórmula **33** o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el proceso comprende tratar un compuesto de fórmula **A**



o una sal del mismo con un segundo ácido diborónico o éster en presencia de un cuarto catalizador que comprende un metal para formar un compuesto de fórmula **32**



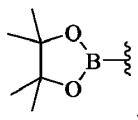
o una sal del mismo, en la que R^9 representa un ácido borónico o éster con el átomo de boro como punto de unión al anillo de pirazolopiridina del compuesto **32** o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el segundo ácido diborónico o éster se selecciona entre un ácido alquencilborónico, un ácido alquilborónico, un ácido arilborónico, un ácido heteroarilborónico y un éster borónico de pinacol. En algunas realizaciones, el segundo ácido diborónico o éster es bis(pinacolato) de diboro.

En algunas realizaciones, el cuarto catalizador que comprende un metal puede ser un catalizador de níquel, un catalizador de paladio o un catalizador de platino. En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de níquel. Los ejemplos de catalizadores de níquel incluyen, entre otros, níquel Raney, catalizadores de níquel con soporte, catalizadores de níquel Ponder, aleaciones de níquel, diclorobis(tributylfosfina)níquel(II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)níquel(II), tetrakis(trifenilfosfito)níquel(0), $\text{Ni}(\text{COD})_2$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Cl}_2\text{Ni}(\text{PMe}_3)_2$, $\text{Cl}_2\text{Ni}(\text{PET}_3)_2$, $\text{Cl}_2\text{Ni}(\text{Me}_2\text{PPh})_2$, $\text{Cl}_2\text{Ni}(\text{MePPh}_2)_2$ y $\text{Cl}_2\text{Ni}(\text{Me}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PMe}_2)_2$. En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de platino. Los ejemplos de catalizadores de platino incluyen, entre otros, complejos de platino y carbonilciclovinilmetilsiloxano, complejos de platino y diviniltetrametildisiloxano, complejos de platino y ciclovinilmetilsiloxano, complejos de platino y octanaldehído/octanol, complejos de olefina del platino, complejos de olefina del ácido cloroplatinico, catalizador de Karstedt ($\text{Pt}_2[(\text{CH}_2=\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{Si}]_2\text{O}_3$), catalizador de Ashby ($\text{Pt}_4[\text{CH}_2=\text{CHSi}(\text{CH}_3)\text{O}]_4$), un catalizador de Lomareaux (un complejo de Pt-octanal/octanol), cloruro platínico, ácido cloroplatinico, platino metálico finamente dividido ("negro de platino"), óxido de platino, platino metálico sobre carbono grafitizado, bis(acetilacetato)platino, (η^5 -ciclopentadienil)trialquilplatino, óxido de platino finamente dividido, PtO_2 ("catalizador de Adam") y hexahidrato de ácido cloroplatinico (catalizador de Speier). En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio. En algunas realizaciones, el cuarto catalizador es un catalizador de paladio seleccionado entre $\text{Pd}(\text{dba})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{t-Bu})_3$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{PdCl}_2(\text{Pet}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{DIFOS})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{Bipi})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-Tol})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{furyl})_3$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{furyl})_3]_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(4\text{-F-Ph})_3]_2$,

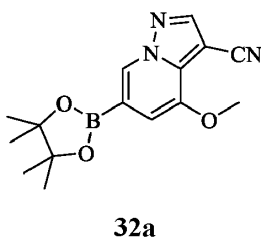
$\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(2\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$ y $\text{PdCl}_2[\text{P}(4\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$. En algunas realizaciones, el cuarto catalizador que comprende un metal es $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

- 5 En algunas realizaciones, R^9 es un ácido borónico o un éster. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster se selecciona entre un ácido alquénilborónico, un ácido alquilborónico, un ácido arilborónico, un ácido heteroarilborónico y un éster borónico de pinacol. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster es el éster de pinacol del ácido borónico. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster está representado por la fórmula



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo de pirazolo[1,5-a]piridina del compuesto **32** o una sal del mismo.

- 10 En algunas realizaciones, R^9 es un éster de pinacol del ácido borónico y el compuesto **32** es el compuesto **32a**



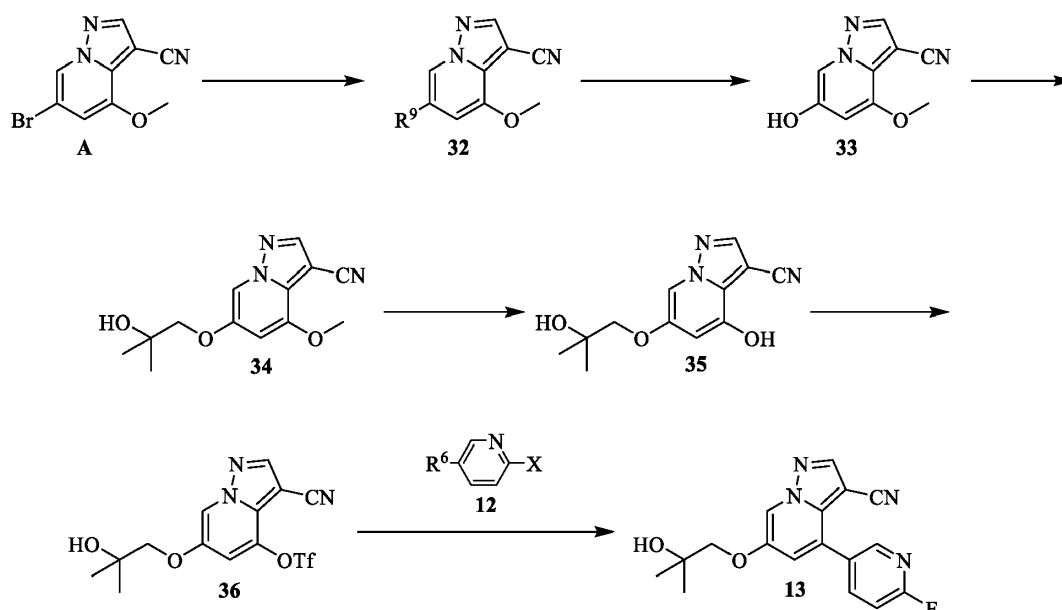
o una sal del mismo.

- 15 En algunas realizaciones, el proceso de preparación de un compuesto de fórmula **33** comprende además tratar el compuesto de fórmula **32** o una sal del mismo con un primer oxidante para formar el compuesto de fórmula **33** o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el primer oxidante se selecciona entre O_2 , N-óxido de N-metilmorfolina (NMO), cloranilo (CA), 7,7,8,8-tetracianoquinodimetano (TCNQ), bencilidenomalononitrilo (BMCN), tetracianoetileno (TCNE), 2,3-dicano-1,4-benzoquinona (DCBQ) y 2,3-dicloro-5,6-dicano-1,4-benzoquinona (DDQ). En algunas realizaciones, el primer oxidante es NMO.

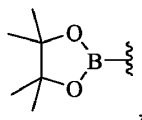
- 20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **13** o una sal del mismo puede prepararse como se muestra en el esquema 2, en el que X, R^6 y R^9 se definen a continuación.

Esquema 2



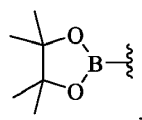
En algunas realizaciones del esquema 2, X se selecciona entre un halógeno y un sulfonato. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En algunas realizaciones, X es F. En algunas realizaciones, X es un sulfonato. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en triflato, mesilato y tosilato.

- 5 En algunas realizaciones del esquema 2, R⁶ es un ácido borónico o un éster. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster es éster de pinacol del ácido borónico. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster está representado por la fórmula



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo de piridina del compuesto **12** o una sal del mismo.

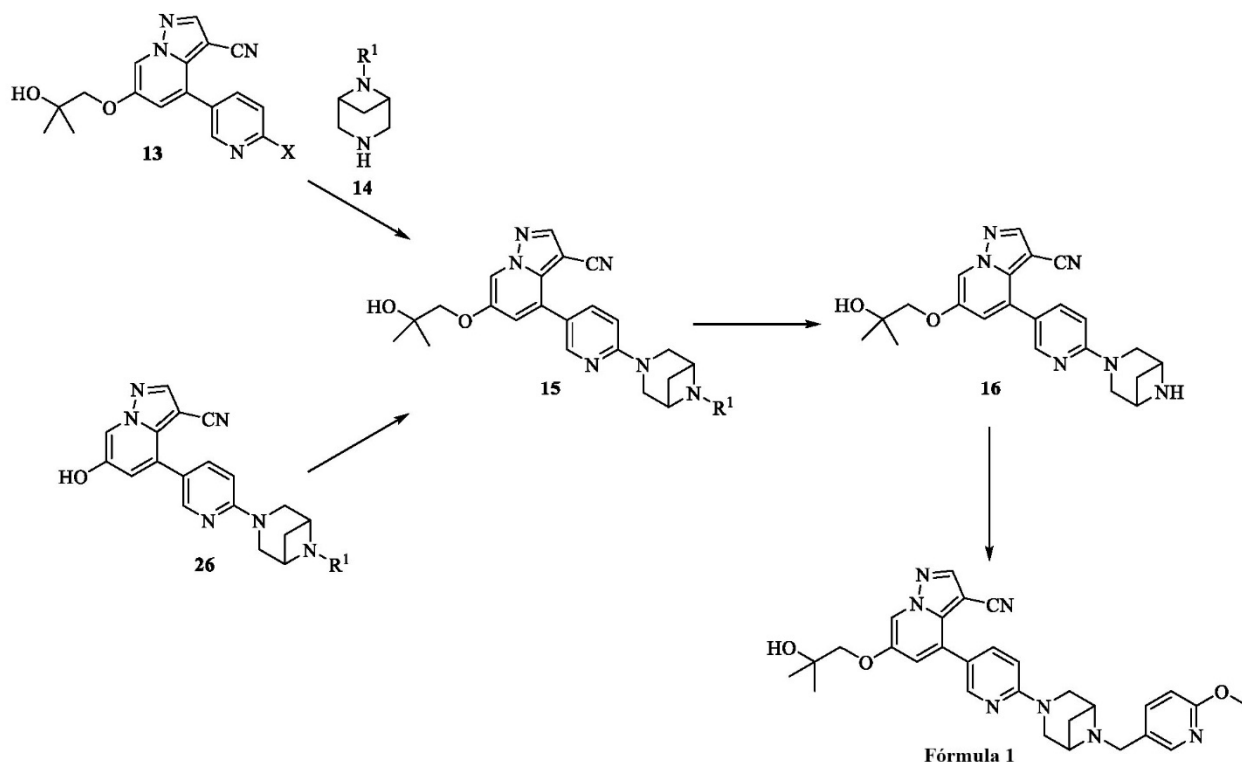
- 10 En algunas realizaciones del esquema 2, R⁹ es un ácido borónico o un éster. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster se selecciona entre un ácido alquénilborónico, un ácido alquilborónico, un ácido arilborónico, un ácido heteroarilborónico y un éster borónico de pinacol. En algunas realizaciones, el ácido diborónico o éster es el éster de pinacol del ácido borónico. En algunas realizaciones, el ácido borónico o éster está representado por la fórmula



- 15 en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo de pirazolo[1,5-a]piridina del compuesto **32** o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse como se muestra en el esquema 3, en el que X y R¹ se definen a continuación.

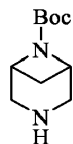
Esquema 3



- 20 En algunas realizaciones del esquema 3, X se selecciona entre un halógeno y un sulfonato. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En algunas realizaciones, X es F. En algunas realizaciones, X es un sulfonato. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en triflato, mesilato y tosilato.

En algunas realizaciones del esquema 3, R¹ es un grupo protector de amina que se selecciona entre formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benzoilo, carbamato, benciloxycarbonilo, p-metoxibencilcarbonilo, terc-butiloxycarbonilo (Boc), trimetilsililo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, nitroveratriloxyarbonilo, p-metoxibencilo y tosilo. En algunas realizaciones, R¹ es terc-butiloxycarbonilo (Boc).

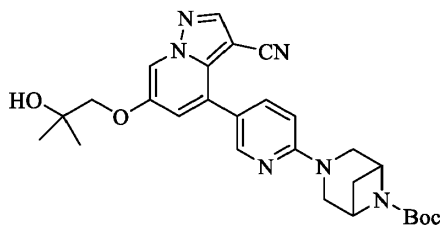
- 5 En algunas realizaciones, R¹ es Boc y el compuesto **14** es el compuesto **14a**



14a

o una sal del mismo.

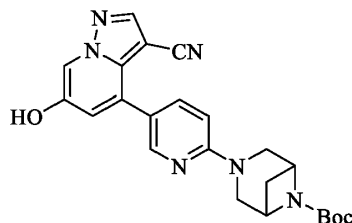
En algunas realizaciones, R¹ es Boc y el compuesto **15** es el compuesto **15a**



15a

- 10 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, R¹ es Boc y el compuesto **26** es el compuesto **26a**

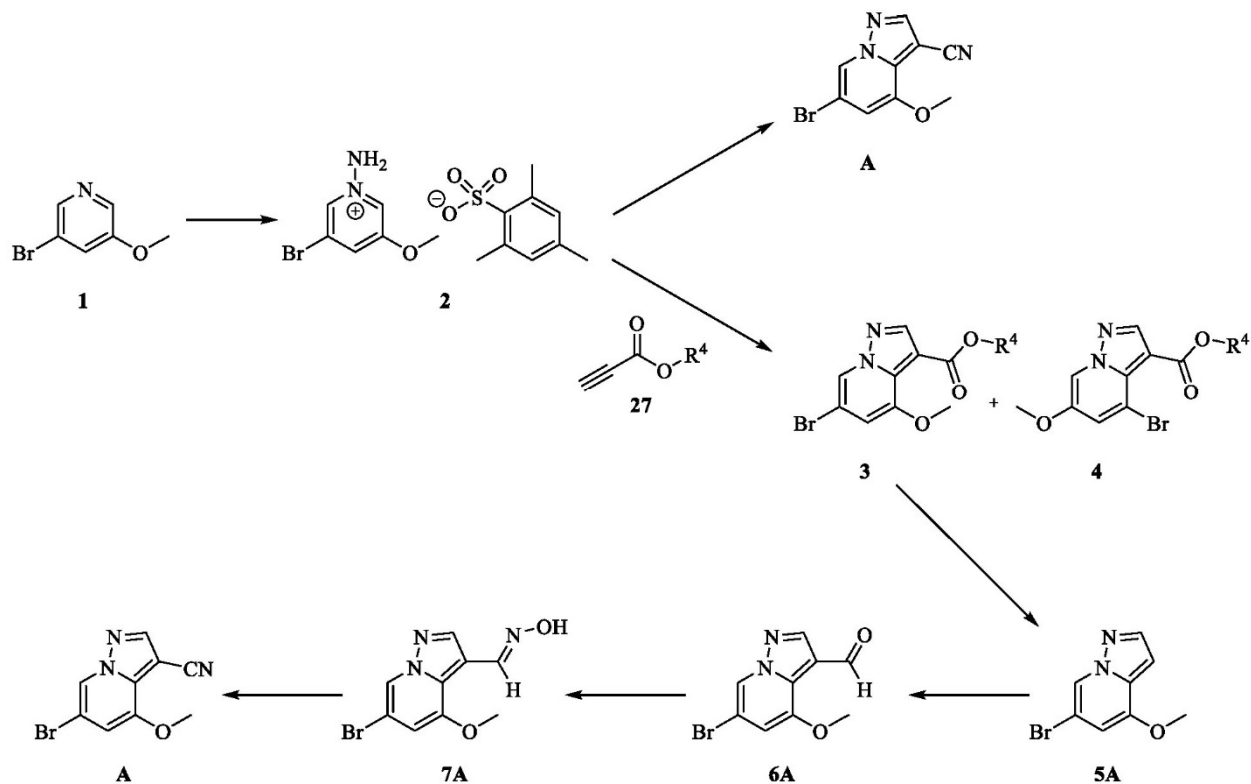


26a

o una sal del mismo.

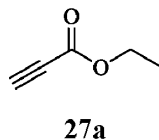
- 15 Un compuesto de fórmula **A** o una sal del mismo puede prepararse como se muestra en el esquema 7, en el que R⁴ es como se define a continuación.

Esquema 7



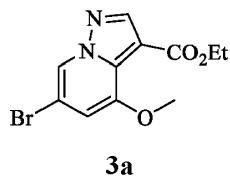
En algunas realizaciones del esquema 7, R^4 es un alquilo C1-C6 seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. En algunas realizaciones, el alquilo C1-C6 es un alquilo de cadena lineal. En algunas realizaciones, el alquilo C1-C6 está ramificado. En algunas realizaciones, el alquilo C1-C6 es metilo. En algunas realizaciones, el alquilo C1-C6 es etilo.

En algunas realizaciones, R^4 es etilo y el compuesto 27 es el compuesto 27a



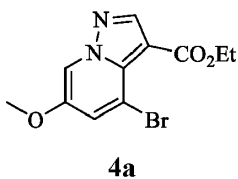
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, R^4 es etilo y el compuesto 3 es el compuesto 3a



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, R^4 es etilo y el compuesto 4 es el compuesto 4a



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **2a** o una sal del mismo se trata con acrilonitrilo o un derivado de acrilonitrilo. En algunas realizaciones, el derivado de acrilonitrilo es el 2-cloroacrilonitrilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **2** o una sal del mismo se trata con $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Y})\text{CN}$, en el que Y es hidrógeno o un grupo saliente. En algunas realizaciones, Y es un halógeno. Por ejemplo, Y se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En algunas realizaciones, Y es Cl.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **2a** o una sal del mismo se trata con acrilonitrilo o un derivado de acrilonitrilo en presencia de una primera base no nucleófila. En algunas realizaciones, la primera base no nucleófila se selecciona de trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina (NMM), tri-terc-butilpirimidina (TTBP), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinuclidina, 2,6-di-terc-butilpiridina, terc-butil-fosfaceno, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, tetrametilpiperiduro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butoxido de sodio y terc-butoxido de potasio. En algunas realizaciones, la primera base no nucleófila es DBU.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **3** o una sal del mismo se trata con un primer ácido fuerte diluido. En algunas realizaciones, el primer ácido fuerte diluido se selecciona entre ácido perclórico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, el primer ácido fuerte diluido es ácido bromhídrico diluido.

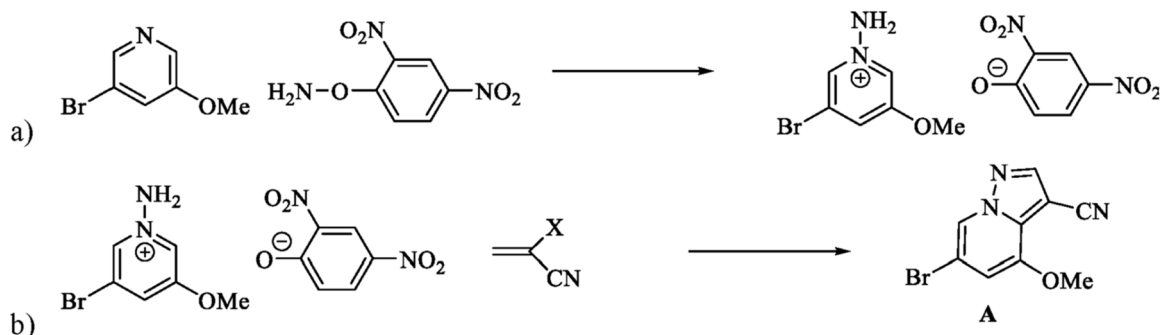
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **5A** o una sal del mismo se trata con una primera amida sustituida. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "amida sustituida" se refiere a un grupo amida que tiene un conjunto de sus átomos de hidrógeno sustituido por un conjunto de grupos sustituyentes. Los ejemplos de grupos amida N-sustituídos incluyen $-(\text{C}=\text{O})\text{NRR}'$, en el que R y R' se seleccionan independientemente entre grupos hidruro, grupos alquilo, grupos alquenoilo, grupos alquinilo y grupos arilo, y al menos uno de R y R' no es un grupo hidruro. En algunas realizaciones, la primera amida sustituida se selecciona entre bencilmetilformamida, N-formilmorfolina, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-metilformanilida, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilformamida, N-formilpiperidina y N-formilindolina. En algunas realizaciones, la primera amida sustituida es DMF.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **5A** o una sal del mismo se trata con un primer cloruro de ácido. En algunas realizaciones, el primer cloruro de ácido se selecciona entre cloruro de fosforilo (POCl_3), fosgeno (COCl_2), cloruro de tionilo (SOCl_2), cloruro de oxalilo ($\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$), cloruro de acetilo (CH_3COCl), cloruro de ácido aromático (ArCOCl), cloruro de tionilo aromático (ArSO_2Cl), pentacloruro de fósforo (PCl_5), cloruro de dimetilsulfamoilo ($\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$) y cloruro de dialcoxisulfamoilo ($\text{RO}_2\text{CNHSO}_2\text{Cl}$). En algunas realizaciones, el primer cloruro ácido es POCl_3 .

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **7A** o una sal del mismo se trata con un primer anhídrido de ácido. En algunas realizaciones, el primer anhídrido de ácido se selecciona entre anhídrido acético, anhídrido fórmico, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido succínico, anhídrido glutárico, anhídrido metilsuccínico, anhídrido maleico, anhídrido metilmaleico, anhídrido ftálico, anhídrido 1,2,3,6-tetrahidroftálico, anhídrido 3,4,5,6-tetrahidroftálico, anhídrido hexahidroftálico, anhídrido cis-5-norborneno-(endo, exo)-2,3-dicarboxílico y sus mezclas. En algunas realizaciones, el primer anhídrido de ácido es anhídrido acético.

Un compuesto de fórmula **A** o una sal del mismo puede prepararse como se muestra en el esquema 11.

Esquema 11

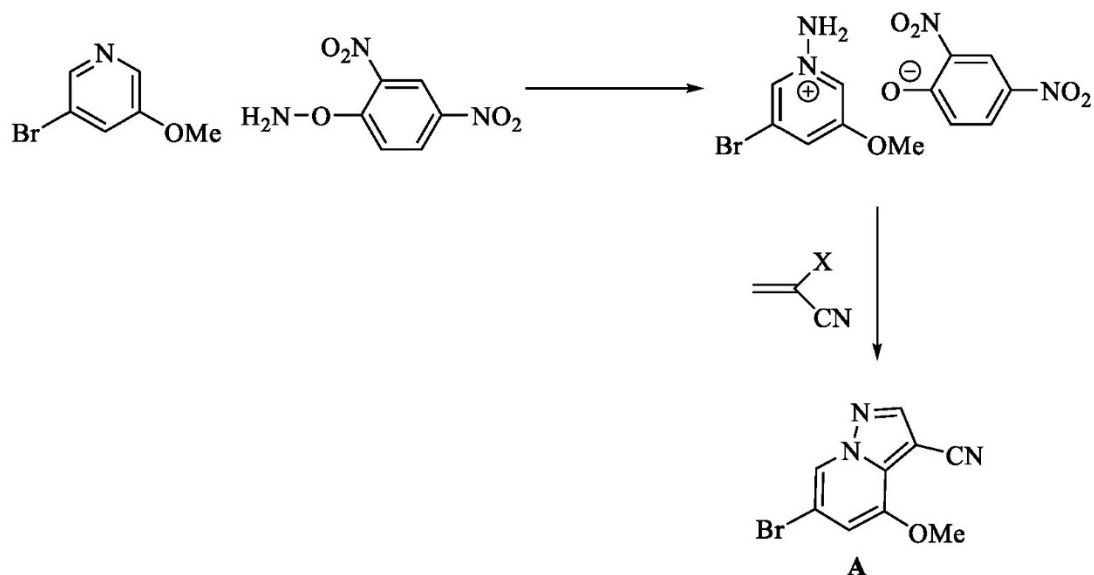


en el que X es halógeno.

En algunas realizaciones del esquema 11, el intermedio 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-ilo (**9A**) formado en (a) se aísla antes de la etapa de ciclación (b).

Un compuesto de fórmula **A** o una sal del mismo puede prepararse como se muestra en el esquema 12

Esquema 12

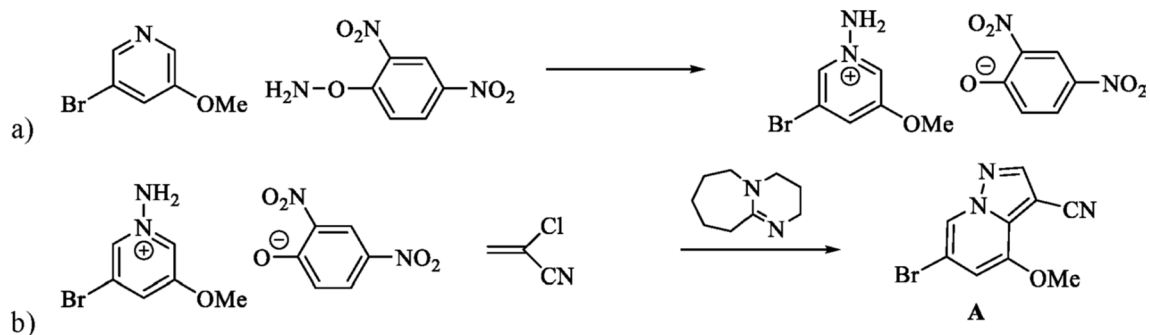


en el que X es halógeno.

5 En el esquema 12, el intermedio 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (**9A**) formado no se aísla antes de la etapa de ciclación.

Un compuesto de fórmula **A** o una sal del mismo puede prepararse como se muestra en el esquema 13.

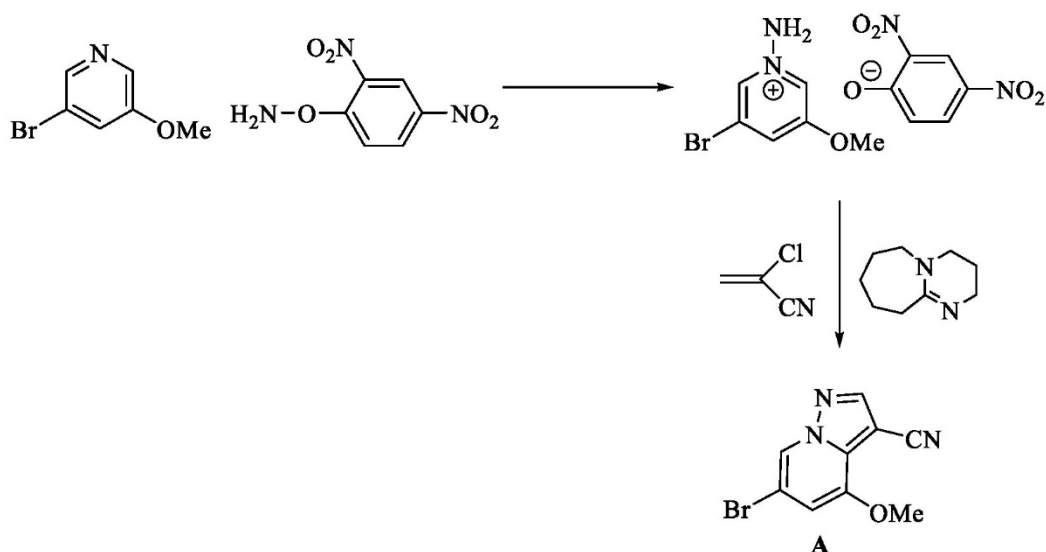
Esquema 13



10 En algunas realizaciones del esquema 13, el intermedio 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (**9A**) formado en (a) se aísla antes de la etapa de ciclación (b).

Un compuesto de fórmula **A** o una sal del mismo puede prepararse como se muestra en el esquema 14

Esquema 14



En el esquema 14, el intermedio 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-ilo (**9A**) formado no se aísla antes de la etapa de ciclación.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar (i) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo preparada según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo farmacéutico según las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas en función de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para las preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Los preparados orales sólidos también pueden recubrirse con sustancias, tales como azúcares, o llevar un recubrimiento entérico para modular el principal lugar de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo suele consistir en agua estéril, y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados.

El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, hacia el tracto gastrointestinal (por ejemplo, por vía rectal u oral), la nariz, los pulmones, la musculatura o la vasculatura, o por vía transdérmica o dérmica. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en cualquier forma farmacéutica conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes que son convencionales en los preparados farmacéuticos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros principios activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Tales composiciones constituyen otro aspecto de la invención.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para preparar las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico según las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas en función de la forma de preparado deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular.

Para preparar las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas en función de la forma de preparado deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables en The Handbook of

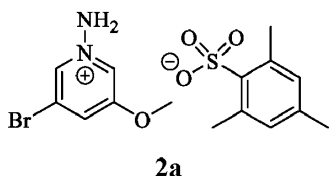
Pharmaceutical Excipients, publicado por American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

Los procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editado por Lieberman *et al.*; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editado por Avis *et al.*; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editado por Lieberman *et al.*, publicado por Marcel Dekker, Inc.

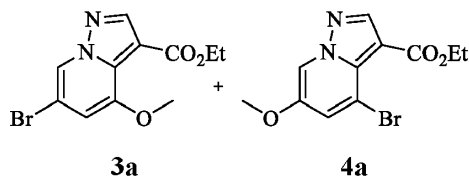
Ejemplos

Preparación de un compuesto de fórmula A

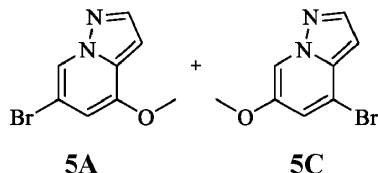
A. Un compuesto de fórmula A puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos US 2017/0096425 y WO 2017/011776. Brevemente:



2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (2a): A una solución de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (26,6 g, 117 mmol) en DCM (570 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió 3-bromo-5-metoxipiridina (22,1 g, 117 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, después se trató con más 3-bromo-5-metoxipiridina (250 mg, 1,39 mmol) y se agitó durante 2 h más a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (600 ml), se agitó a 0 °C durante 10 min y después se filtró al vacío, enjuagando con Et₂O (3 × 250 ml). Al reducir el volumen en aproximadamente 1/3, el filtrado produjo un precipitado adicional que se recogió por filtración. Ambas tortas de filtración se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (39,3 g, 83 % de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,25 (s a, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).



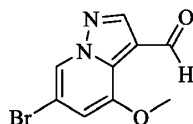
Etil-6-bromo-4-metoxipirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (3a) y etil-4-bromo-6-metoxipirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (4a): A una suspensión blanca agitada magnéticamente de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (**2a**) (33,24 g, 82,42 mmol) en DMF (82 ml) a temperatura ambiente se le añadió TEA (22,98 ml, 164,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de propionato de etilo (16,71 ml, 164,8 mmol). Tras agitar enérgicamente durante 2 d, la reacción se inactivó lentamente añadiéndola en porciones a agua helada (820 ml) en agitación rápida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se filtró al vacío. Los sólidos recogidos se enjuagaron con agua y se secaron al aire, obteniéndose los compuestos del título como un sólido naranja en una proporción isomérica de aproximadamente 4:1 (por RMN de ¹H) con el compuesto **3a** como isómero mayoritario (21 g). La mezcla isomérica sólida húmeda (aproximadamente al 75 % p/p) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. MS (APCI) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). La proporción regioisomérica se determinó por el desplazamiento químico del MeO en RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,98 (**3a**) frente a 3,83 (**4a**).



6-Bromo-4-metoxipirazo[1,5-a]piridina (5A) y 4-bromo-6-metoxipirazo[1,5-a]piridina (5C): La mezcla isomérica de etil-6-bromo-4-metoxipirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (**3a**) y etil-4-bromo-4-metoxipirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (**4a**) descrita anteriormente (15 g, 50,1 mmol) se añadió a HBr al 48 % (114 ml) mientras se agitaba, y después se calentó a 80 °C durante 90 min, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se filtró al vacío y se enjuagó con agua. El filtrado acuoso y la torta de filtración se trataron independientemente. La torta de filtración se suspendió en MTBE y se filtró al vacío para eliminar las impurezas insolubles. El filtrado de MTBE se secó sobre Na₂SO₄.

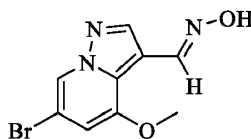
anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**5A**) como un sólido beige (aproximadamente 98:2 6-/4- Br; 5,08 g). MS (APCI) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

Independientemente, el filtrado acuoso original de la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 500 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se suspendió en DCM (50 ml) y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La concentración del filtrado de DCM al vacío, seguida de una cromatografía en sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) produjo un segundo lote de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**5A**) como un sólido blanco (punto R_f superior, 2,06 g), así como el isómero minoritario del compuesto del título 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**5C**), también como un sólido blanco (punto R_f inferior, 1,32 g). MS (APCI) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).



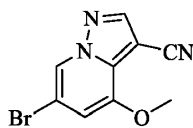
6A

6-Bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (6A): A una disolución a 0 °C de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**5A**) (0,75 g, 3,303 mmol) en DMF (33 ml) se le añadió lentamente POCl_3 (0,92 ml, 9,909 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 4 h y después se diluyó con H_2O (30 ml). La suspensión resultante se basificó hasta pH 9-10 con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1 M, se agitó durante 1 h y se filtró al vacío, después se enjuagó secuencialmente con H_2O (25 ml) y MTBE (50 ml) para obtener el compuesto del título (0,76 g, 90 % de rendimiento). MS (APCI) m/z = 256,9 (M+H).



7A

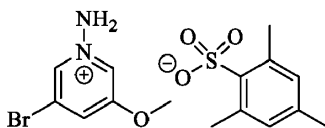
(E)-6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído oxima (7A): A una suspensión de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (**6A**) (0,76 g, 3,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,31 g, 4,5 mmol) en EtOH (40 ml) se LE añadió agua (20 ml) y la reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua, se trató con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado y se filtró al vacío. Los sólidos se lavaron secuencialmente con H_2O (25 ml) y MTBE (50 ml) para obtener el compuesto del título (0,68 g, 84 % de rendimiento). MS (APCI) m/z = 271,9 (M+H).



A

6-Bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (A): Se calentó una solución de (E)-6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído oxima (**7A**) (17,15 g, 63,50 mmol) en anhídrido acético (707 ml, 7,49 mol) a 120 °C durante una noche. Tras la posterior destilación para eliminar el anhídrido acético, el residuo restante se secó al vacío para obtener el compuesto del título (15,92 g, 99,4 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,32 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

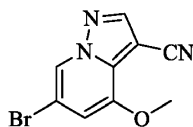
B. También puede prepararse un compuesto de fórmula **A** según el procedimiento descrito a continuación.



2a

2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-ío (2a): A una disolución de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (146 moles) en DCM (200 kg), se añadió 3-bromo-5-metoxipiridina (24,6 kg, 131

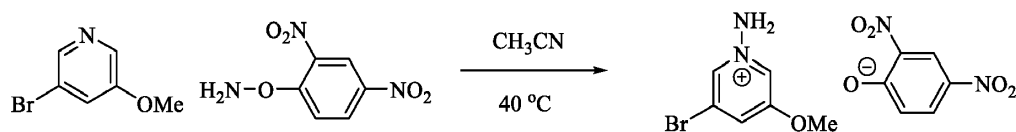
mol) gota a gota a 0-5 °C. La reacción se agitó durante 16 h a 0-5 °C. Una HPLC indicó que la reacción se había completado. A la reacción se añadió n-heptano (130 kg) y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 h. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con n-heptano (20 kg × 2) y se secó para obtener el compuesto **2** (40 kg) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 8,71 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,975 (s, 3H), 2,176 (s, 3H).

**A**

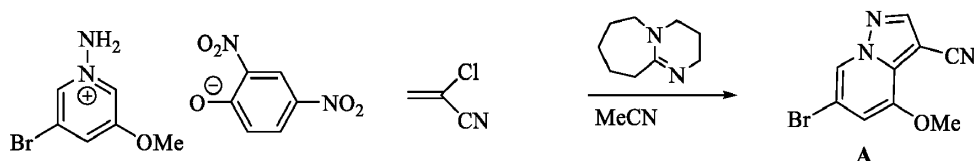
6-Bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (A): A una solución de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (**2a**) (40 kg, 100 mol) en acetonitrilo (300 kg) se le añadió 2-cloroacrilonitrilo (13 kg, 150 mol) en una porción a -5 °C. Se añadió DBU (56 kg, 370 mol) gota a gota a -10-0 °C a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 16 h. Una HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (900 l), la suspensión se filtró y el sólido se lavó con H₂O (100 l). El sólido resultante se reunió con otro lote de un compuesto de fórmula **A**. A los sólidos reunidos se les añadió DCM (400 l) y el sólido restante se lavó con DCM (4 × 400 l). Las capas orgánicas reunidas se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en n-heptano (80 kg), se filtró y se secó para obtener el compuesto de fórmula **A** (20,8 kg, 39,1 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,036 (s, 3H).

C. También puede prepararse un compuesto de fórmula **A** como se describe a continuación:

a. Preparación alternativa por etapas de un compuesto de fórmula **A**:

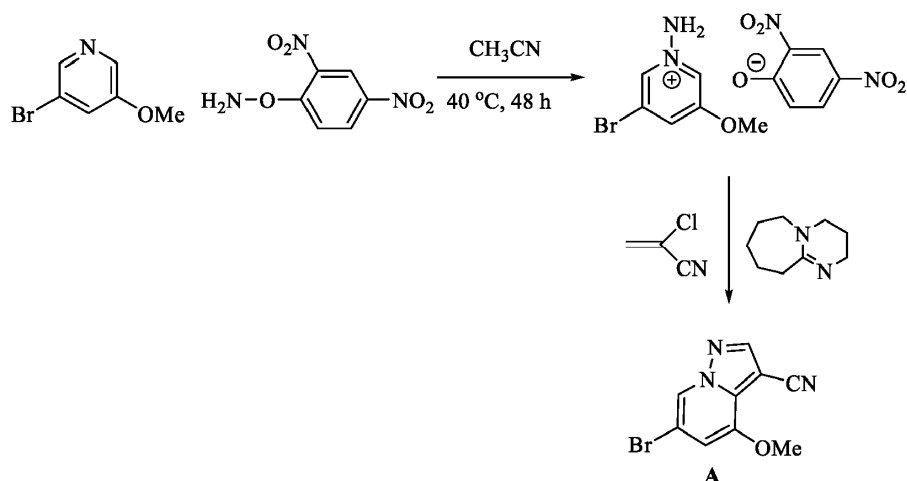


2,4-Dinitrofenolato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io: A una disolución de 3-bromo-5-metoxipiridina (500 mg, 2,66 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añade O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (635 mg, 3,19 mmol) con agitación de 20 a 25 °C. La mezcla se calienta hasta 40 °C. Una vez completada la reacción, se retira el calor y se deja enfriar la mezcla hasta 20 °C. Se filtran los sólidos y la torta se lava con MTBE (1 ml). La torta húmeda se seca al vacío sin calor durante 18 h para proporcionar 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (862 mg, 83,7 %).



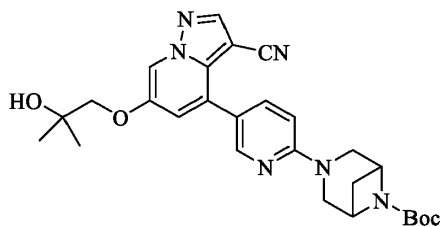
4-Bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (A): A una suspensión de 0 a 5 °C de 2,4-dinitrofenolato de N-amino-3-bromo-6-metoxipiridin-1-io (1,60 g, 4,13 mmol) en acetonitrilo (6,4 ml) se le añade 2-cloroacrilonitrilo (542 mg, 6,20 mmol). Se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 2,3 g, 15,29 mmol) a la suspensión a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 15 °C. La solución de color marrón oscuro se mantiene entre 0 y 5 °C durante 1,5 h tras la adición de DBU. Una vez completada la reacción, se añade agua (9,6 ml) a la mezcla y se agita durante 3,5 h. Se filtra la mezcla y el filtrado se utiliza para facilitar el trasvase de todos los sólidos del matraz al embudo. Los sólidos se lavan con hexanos para eliminar el acetonitrilo y el agua de la torta húmeda. La torta húmeda se seca al vacío para proporcionar 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**A**) (648 mg, 62,2 %).

b. Preparación telescópica alternativa de un compuesto de fórmula **A**:



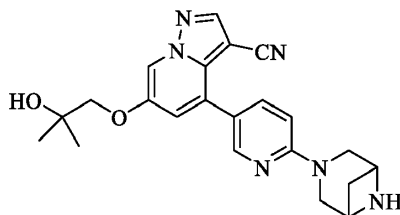
4-Bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (A): A una disolución de 0 a 5 °C de 3-bromo-5-metoxipiridina (6,0 g, 31,91 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añade O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (7,6 g, 38,27 mmol) con agitación de 20 a 25 °C. Se realiza otra carga de acetonitrilo (19 ml) y la mezcla se calienta a 40 °C durante 48 h. Se retira el calentamiento y la mezcla se deja enfriar de 0 a 5 °C y se añade 2-cloracrilonitrilo (1,35 eq. sobre 3-bromo-5-metoxipiridina, 3,5 ml, 43,20 mmol). Se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 3,34 eq. sobre 3-bromo-5-metoxipiridina, 15,9 ml, 105,56 mmol) a la suspensión a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 8 °C. La disolución de color marrón oscuro se mantiene entre 0 y 5 °C durante 1,5 h una vez completada la adición de DBU. Una vez que la reacción se considera completa, se añade agua (16 ml) y la mezcla se agita durante 3 h. La mezcla se filtra y el filtrado se utiliza para ayudar al trasvase de todos los sólidos del matraz al embudo si es necesario. Los sólidos se lavan con una solución de agua/acetonitrilo (6,6 ml, 5:1). La torta húmeda se seca en una estufa de vacío a 45 °C durante 24 h para proporcionar 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**A**) (3,9 g, 49 %).

Preparación del compuesto de fórmula I



15a

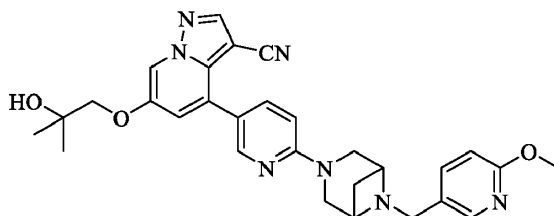
Terc-butil-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (15a): Se cargó un reactor con 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**13a**) (50 g, 153 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**14a**) (42,5 g, 215 mmol), DMSO (200 ml) y KOAc (30,1 g, 306 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C con agitación durante 24 h. El lote se enfrió hasta aproximadamente 15 °C, y se añadió agua (50 ml) a una velocidad para mantener la temperatura interna <35 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta se lavó con DMSO al 30 %/agua (200 ml) y después con agua (200 ml). Se cargó la torta con acetona (200 ml) y, después de 2 h, el sólido se transfirió a una estufa de vacío y se secó a 45 °C para obtener **15a** (66,2 g, 87 %).



16

4-(6-(3,6-Diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (16): En un reactor se cargó *terc*-butil-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-

il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (**15a**) (80 g, 159 mmol) e IPA al 5 %/agua (320 ml). La reacción se calentó hasta 45 °C. Se cargó en la reacción H₂SO₄ (35 ml, 634 mol) a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 60 °C. La mezcla de reacción se envejeció a 45 °C durante 2 h y después se enfrió hasta <30 °C. Se añadió lentamente alcohol isopropílico (IPA, 720 ml) durante 5 minutos y la reacción se agitó durante no menos de 1 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó con IPA (160 ml), después IPA/MTBE 1:1 (160 ml) y después MTBE (160 ml × 2). La torta se secó en estufa de vacío a 45 °C para dar **16** como un sólido blanquecino (70,4 g, 92 % en peso, 74 % de rendimiento ajustado).

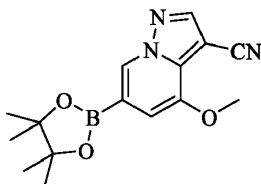


I

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 (I):

En un reactor se cargó 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**16**) (15 g, 25 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (5,14 g, 25,0 mmol), DCM (150 ml) y TEA (12,2 ml, 87,4 mmol). Se cargó en la mezcla de reacción (en dos porciones) triacetoxiborohidruro de sodio (STAB) (10,6 g, 50,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se cargó en la reacción una porción adicional de STAB (2,65 g, 12,5 mmol). La reacción se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente y se consideró completa mediante análisis por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y DCM (225 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua/NaHCO₃ sat. 1:1 (2 × 150 ml) y agua/salmuera 1:1 (150 ml). La capa orgánica se concentró al vacío hasta aproximadamente 300 ml y luego se calentó hasta aproximadamente 32 °C para producir una solución homogénea. Se añadió lentamente heptano (105 ml) y se dejó enfriar la suspensión hasta 25 °C. Se realizó otra carga de heptano (195 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta se lavó con heptano (30 ml × 2) y MTBE (30 ml × 2). La torta se secó en estufa de vacío a 45 °C para obtener el compuesto de fórmula I como un sólido blanquecino (10,5 g).

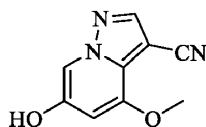
El compuesto de fórmula I se recrystalizó como sigue. En un matraz de reacción se cargó I (10,1 g) y DMSO (110 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C hasta que todo el sólido estuvo en solución. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se filtró. Se cargó DMSO (10 ml) a través del filtro como lavado. La solución resultante se calentó hasta 45 °C y se añadió lentamente agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se formó un lecho de semillas. Se añadió agua (25 ml) durante 1 h y la suspensión se envejeció a 45 °C durante 1 h más. Después se dejó enfriar la suspensión hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua (20 ml × 3), MeOH (20 ml × 2) y MTBE (20 ml × 2). La torta se secó a temperatura ambiente en estufa de vacío para obtener 9,35 g (74 %) del compuesto de fórmula I. MS (APCI) m/z = 526,2 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,64 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,67 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (d, 2H, J = 12,5 Hz), 3,64 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,51 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,20 (s, 6H).



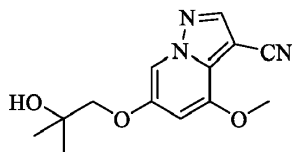
32a

4-Metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (32a): En un recipiente de reacción se cargó 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**A**) (200 g, 793,4 mmol), KOAc (233,6 g, 2,38 mol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (261,9 g, 1,03 mol), y p-dioxano (3000 ml). La reacción se desgasificó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se cargó en la reacción Pd(dppf)DCM (12,96 g, 15,87 mmol). La reacción se desgasificó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se calentó hasta 75 °C durante una noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se cargó carbón (20 g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante ≥2 horas. La mezcla se filtró sobre Celite (200 g) y la torta se lavó con EtOAc (7 × 400 ml). La mezcla se añadió a un reactor y después se lavó con agua (2000 ml). La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con agua/salmuera 3:1 (2000 ml) y después con agua/salmuera 1:1 (2000 ml). La primera capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (1000 ml). Las capas orgánicas reunidas se añadieron a un matraz y se añadieron siliciclo-tiol (240 g) y carbón (100 g). La suspensión se calentó hasta 50 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió hasta por debajo de 30 °C y se filtró sobre Celite (250 g). La torta se lavó con EtOAc (6 × 400 ml). El filtrado

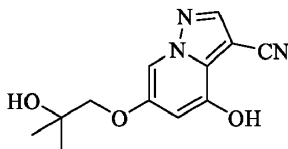
se destiló al vacío con calentamiento hasta alcanzar un volumen determinado y se formó una suspensión espesa. Se añadió lentamente heptano durante aproximadamente 10 minutos (400 ml) a la suspensión y la mezcla se destiló de nuevo hasta un volumen fijo. Se realizó otra carga de heptano (400 ml) y la destilación continuó hasta que se alcanzó un volumen fijo. Se retiró el vacío y se interrumpió el calentamiento. Se añadieron heptano (200 ml) y MTBE (50 ml) y la suspensión se agitó durante una noche. Tras agitar durante una noche, pareció que se había perdido disolvente y se añadió lentamente heptano (1250 ml). La suspensión se envejeció a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y luego se filtró. La torta se lavó con heptano (2 × 200 ml) y se secó a temperatura ambiente haciendo pasar aire a través de ella para obtener **32a** (168,2 g, 87 % en peso, 62 % de rendimiento corregido).

**33**

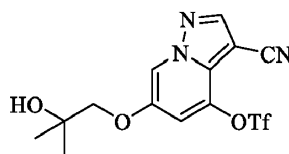
6-Hidroxi-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (33): En un matraz se cargó 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**32a**) (100,0 g, 334,3 mmol), NMO (78,3 g, 668,6 mmol, 2 eq.) y THF (1000 ml, 10 vol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 1 hora y después se cargó más NMO (19,5 g, 167 mmol, 0,5 eq.). Tras 1 hora, se realizó otra carga de NMO (19,5 g, 167 mmol, 0,5 eq.) y la reacción se calentó hasta 45 °C durante una noche. Tras agitar durante una noche, la reacción se volvió a calentar hasta 50 °C y se cargó NMO (40 g, 334 mmol, 1 eq.). Tras calentar durante 5 horas, la reacción se destiló hasta un volumen total de 600 ml (la temperatura interna se mantuvo entre 42 °C y 50 °C durante la destilación). La mezcla se enfrió hasta 40 °C y se añadió agua (1800 ml en total, 18 vol). Se produjo una suspensión y se añadió más agua (500 ml). La suspensión espesa se envejeció a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró. La torta se lavó con agua (250 ml) y heptano (250 ml) y el sólido se secó al vacío a 50 °C durante una noche para obtener **33** (49,6 g, 95,3 % en peso, 85,9 % de rendimiento corregido basado en un 87 % en peso de **32a**).

**34**

6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo(34): En un matraz se cargó 6-hidroxi-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**33**) (10,00 g, 52,86 mmol) y THF (50,0 ml, 5 vol). Se añadió NaOH (28 ml, 2 M) en una porción y, tras agitar durante aproximadamente 5 minutos, se añadió 2,2-dimetiloxirano (23,5 ml, 264,3 mmol), se calentó la reacción hasta 60 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió THF (10,0 ml) y, a continuación, se añadió lentamente agua (200 ml). Se produjo una suspensión y se añadió más agua (25 ml). El sólido se filtró, la torta se lavó con agua (3 × 20 ml), heptano (20 ml) y se secó al vacío a 50 °C para obtener **34** (10,273 g, 96,2 % en peso, 75,1% de rendimiento corregido basado en un 95 % en peso de **33**).

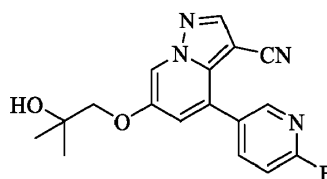
**35**

4-Hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (35): En un matraz se cargó 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**34**) (8,00 g, 30,62 mmol) y DMA (40 ml, 5 vol). Se añadió NaOH (2,40 ml, al 50 % en peso) y la mezcla se calentó hasta 30 °C. Se añadió dodecano-1-tiol (11,1 ml, 45,93 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. La reacción se consideró completa y se interrumpió el calentamiento. Se añadió agua (24 ml, 3 vol) a la reacción (aproximadamente 60 °C) y se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió lentamente (temperatura <20 °C durante la adición) a ácido cítrico al 15 % en peso (160 ml) preenfriado hasta 10 °C. Los sólidos se filtraron, la torta se lavó con agua (2 × 16 ml), heptano (3 × 16 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante una noche para obtener **35** (6,333 g, 93 % en peso, 81 % de rendimiento corregido basado en un 96 % en peso de **34**).



36

- 5 **Trifluorometanosulfonato de 3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo (36):** En un matraz se cargó 4-hidroxi-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**35**) (3,31 g), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (4,79 g) y DMA (33 ml, 10 vol). Se añadió DIEA (4,67 ml) y tras 10 minutos la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se añadió lentamente (manteniendo la temperatura <20 °C) a HOAc (0,92 ml, 1,2 eq.) en agua (33 ml) preenfriada hasta 15 °C (baño de hielo/agua). La suspensión se agitó durante 15 minutos y los sólidos se filtraron, la torta se lavó con agua (3 x 7 ml), heptano (2 x 7 ml) y después se secó al vacío a 50 °C para obtener **36** [3,517 g, 99,4 % en peso, 68,9 % de rendimiento (sin corregir)].

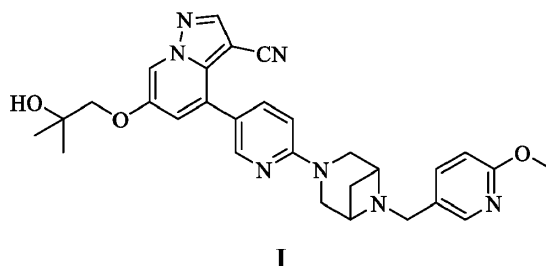


13

- 10 **4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (13):** En un matraz se cargó trifluorometanosulfonato de 3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo (**36**) (3,00 g, 7,91 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,85 g, 8,30 mmol) y THF (60 ml, 20 vol). La solución se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se cargó PdCl₂(dppf)DCM (452 mg, 0,553 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos más. En un matraz separado se añadió KOAc (1,55 g, 15,82 mmol) y agua (15 ml). Esta mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y luego se añadió a la mezcla de reacción, que se purgó con nitrógeno durante 5 minutos más. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre MTBE (60 ml) y agua (45 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (30 ml), seguida de agua/salmuera 3:1 (30 ml). La primera y segunda capa acuosa se reunieron y se retroextrajeron con MTBE (30 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se concentraron hasta obtener un sólido. El sólido se suspendió en MTBE (30 ml) y, tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la suspensión se filtró, la torta se lavó con heptano (3 x 6 ml) y los sólidos se secaron al vacío para obtener **13** (1,69 g, 65 % de rendimiento). El compuesto **13** se convirtió en el compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente.
- 15
- 20

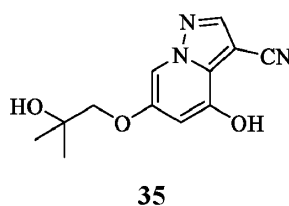
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I

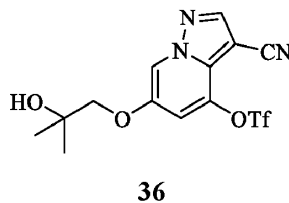


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el proceso comprende:

5 a) tratar un compuesto de fórmula **35**

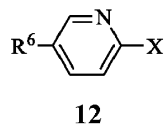


o una sal del mismo con un primer reactivo de triflación para formar un compuesto de fórmula **36**

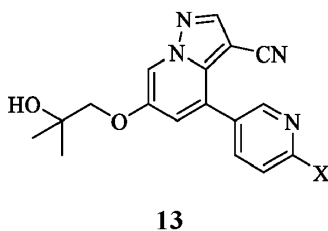


o una sal del mismo;

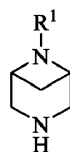
10 b) tratar el compuesto de fórmula **36** o una sal del mismo con un compuesto de fórmula **12**



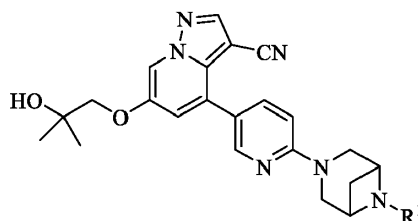
o una sal del mismo, en la que X representa un halógeno o un sulfonato y R⁶ representa un ácido borónico o un éster con el átomo de boro como punto de unión al anillo de piridina del compuesto **12**, en presencia de un tercer catalizador que comprende un metal para formar el compuesto de fórmula **13** o una sal del mismo;



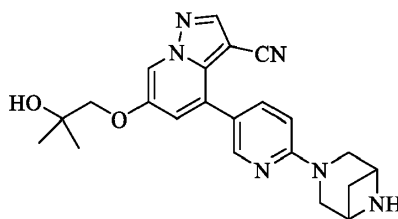
15 c) tratar un compuesto de fórmula **13** o una sal del mismo, en la que X representa un halógeno o un sulfonato, con un compuesto de fórmula **14**

**14**

o una sal del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amina, para formar el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo;

**15**

- 5 d) tratar un compuesto de fórmula **15** o una sal del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amina, con un agente desprotector para formar el compuesto de fórmula 16 o una sal del mismo; y

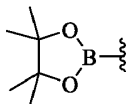
**16**

e) tratar un compuesto de fórmula **16** o una sal del mismo con 6-metoxinicotinaldehído y un agente reductor para formar el compuesto de fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en un borohidruro de metal alcalino, un compuesto de hidracina, ácido cítrico, una sal de ácido cítrico, ácido succínico, una sal de ácido succínico, ácido ascórbico y una sal de ácido ascórbico.
- 15 3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en un borohidruro de sodio, un borohidruro de litio, un borohidruro de níquel, un borohidruro de potasio y un triacetoxiborohidruro de sodio (STAB).
4. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente desprotector se selecciona del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de acetilo, tricloruro de aluminio y trifluoruro de boro.
- 20 5. El proceso de la reivindicación 1, en el que X es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en F, Br, Cl e I o un sulfonato seleccionado del grupo que consiste en triflato, mesilato y tosilato.
6. El proceso de la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo protector de amina seleccionado del grupo que consiste en formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benzoílo, carbamato, benciloxycarbonilo, p-metoxibencilcarbonilo, terc-butiloxycarbonilo (Boc), trimetilsililo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, nitroveratriloxyarbonilo, p-metoxibencilo y tosilato.
- 25 7. El proceso de la reivindicación 1, en el que el primer reactivo de triflación se selecciona del grupo que consiste en N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), N-(5-cloro-2-piridil)triflimida, N-(2-piridil)triflimida, anhídrido trifluorometanosulfónico, un triflato de trialquilsililo y un triflato de trialquilestanilo.
8. El proceso de la reivindicación 1, en el que el metal del tercer catalizador se selecciona del grupo que consiste en níquel, paladio y platino.
- 30 9. El proceso de la reivindicación 8, en el que el tercer catalizador es un catalizador de paladio seleccionado del grupo que consiste en Pd(dba)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, PdCl₂(Pet₃)₂, Pd(DIFOS)₂, PdCl₂(Bipi), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)]₂,

$\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-Tol})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{furyl})_3$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{furyl})_3]_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(4\text{-F-Ph})_3]_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(2\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$ y $\text{PdCl}_2[\text{P}(4\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$.

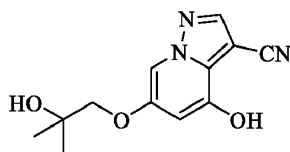
10. El proceso de la reivindicación 1, en el que R^6 es un éster de pinacol del ácido borónico representado por la fórmula:



5

en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo de piridina del compuesto **12**.

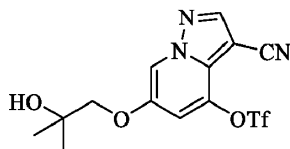
11. Un compuesto de fórmula 35



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. Un compuesto de fórmula 36



36

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.